

AMERICAN HEART ASSOCIATION (AHA) SCIENTIFIC SESSIONS 2020, DALLAS

14.-16. NOVEMBER

Høstens store AHA-kongress i USA ble som for de øvrige kongresser i dette korona-året, en digital begivenhet. Fellesskapet manglet, men som alltid ellers var det et rikt faglig innhold.

Lars Gullestad har referert flere interessante studier innenfor hjertesvikt, og Peder Myhre har tatt på seg å referere nye studier innenfor fettsyrer og lipider.

SGLT (natrium (*sodium*)-glukose-ko-transportør) 1- og 2- hemmere, som primært er rettet mot diabetes, er nå også veldokumentert for behandling av hjertesvikt (SOLIST-WHF og SCORED). En stor studie (GALACTIC-HF) med den selektive hjerte-myosinaktivatoren omecamtiv mecarbil anvendt ved redusert ejectionsfraksjon er også referert, men det er mer tvilsomt om denne behandlingen vil vinne terreng innenfor hjertesviktbehandling. Jerntilførsel ved hjertesvikt reduserer hospitaliseringer, men ikke kardiovaskulær død (AFFIRM-AHF).

Behandling med omega-3-fettsyrer fikk en bred plass ved årets kongress. Vi fikk presentert resultatene av STRENGTH- og OMEMI-studiene. De to studiene anvendte henholdsvis 4 g og 2 g EPA+DHA daglig med tilsvarende mengder av maisolje i kontrollgruppen, uten å kunne påvise effekt på kardiovaskulære hendelser. OMEMI-studien, som er en norsk flersenter-studie initiert av professorene Ingebjørg Seljeflot og Harald Arnesen ved Oslo universitetssykehus, Ullevål, fikk mye omtale.

I SAMSON-studien undersøkte man forekomsten av «nocebo-effekten» ved bruk av statiner. En annen studie testet effekten av evinacumab hos pasienter med refraktær hyperkolesterolemi.

Undertegnede har referert en subanalyse i FIDELIO-DKD-studien som viser gunstig effekt av finerenon på et kombinert kardiovaskulært endepunkt, og THALES-studien hvor ipsilateral cervicokranial stenose viser seg å være avgjørende for en gunstig effekt av tidlig innsatt behandling med tikagrelor + acetylsalisylsyre (sammenlignet med acetylsalisylsyre alene) på nytt hjerneslag og død hos individer med TIA og mindre slag. RHAPSODY-studien er også referert. Denne viser at rilonacept representerer et paradigmeskifte i behandling av residiverende perikarditt.

Dennis W.T. Nilsen
Koordinerende redaktør



**American
Heart
Association®**

OMEGA-3-FETTSYRER OG LIPIDOLOGI

Peder Myhre, Hjerteavdelingen, Akershus universitetssykehus

Omega-3-fettsyrestudier

Det var knyttet stor spenning til resultatene av to omega-3-fettsyrestudier som ble presentert på AHA 2020. De siste årene har det nemlig blitt publisert studier som har gjort store endringer i vår forståelse av omega-3-fettsyrene sin plass i kardiovaskulær profylakse. Historiske studier fra 1990-tallet, særlig GISSI-PREVENZIONE, viste at omega-3-fettsyretilskudd etter hjerteinfarkt reduserte risikoen for nye kardiovaskulære hendelser. Dette var imidlertid før moderne post-infarktbehandling var etablert med bedre revaskularisering, blodplatehemming, lipidsenking og hjertesviktbehandling. Omega-3-fettsyrestudier på pasienter etter hjerteinfarkt publisert på 2000-tallet (Alpha-Omega, OMEGA, Su.FOL.OM3) har i tråd med dette ikke vist noen signifikant risikoreduksjon. Disse studiene har imidlertid brukt lave doser av omega-3-fettsyrer på ca. ett gram per dag. I primærprofylakse har det også nylig blitt gjennomført store og solide studier (VITAL-studien på 26 000 deltakere fra den generelle befolkning og ASCEND-studien på 16 000 pasienter med diabetes) som ikke viser noen forebyggende effekt av lavdose omega-3-fettsyrer på utvikling av kardiovaskulær sykdom.

Det er imidlertid én tilstand man særlig har forventet en effekt av omega-3: hypertriglyseridemi. Omega-3-fettsyretilskudd har i en rekke studier vist å gi en betydelig reduksjon i triglyseridnivåer på omtrent 20-30 %. Ettersom hypertriglyseridemi er en kardiovaskulær risikofaktor uavhengig av etablerte risikofaktorer som LDL-kolesterol, var det rimelig å forvente en effekt på harde endepunkter av omega-3-fettsyretilførsel i denne gruppen. REDUCE-IT-studien, som har fått enorm oppmerksomhet siden den ble presentert i 2018, undersøkte nettopp effekten av høydose omega-3-fettsyrer hos pasienter med hypertriglyseridemi med eller uten etablert kardiovaskulær sykdom. En fundamental forskjell fra tidligere studier var at det i

REDUCE-IT kun ble brukt EPA (og ikke den andre omega-3-fettsyren DHA som har vært med i de overnevnte studiene) med en etylgruppe (etyl-EPA, som omdannes til EPA i kroppen). Studien viste en betydelig redusert risiko for kardiovaskulære hendelser ved inntak av 4 g/dag etyl-EPA sammenlignet med mineralolje som var placebo. Disse resultatene, sammen med JELIS-studien og noen mindre mekanistiske studier har ført til godkjenning for etyl-EPA (Vascepa®) ved behandling av hypertriglyseridemi i USA. Det har imidlertid blitt reist kritikk mot valg av placebo, da mineralolje viste seg å øke både LDL og CRP i studien.

STRENGTH – høydose omega-3-fettsyrer ved hypertriglyseridemi

I lys av REDUCE-IT har det store spørsmålet vært om det er den høye dosen omega-3-fettsyrer (4 g/dag) eller formuleringen (kun EPA) som er årsaken til den veldig gunstige effekten. Dette skulle vi endelig få svar på av STRENGTH-studien, som randomiserte 13 000 pasienter med hypertriglyseridemi og forhøyet kardiovaskulær risiko til 4 g/dag av «blandede omega-3-fettsyrer» med både EPA og DHA versus placebo (maisolje). Resultatene, som ble presentert på AHA-kongressen, viste absolutt ingen tegn til forskjell mellom gruppene. Det primære endepunktet, som besto av kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, hjerneslag, koronar revaskularisering eller innleggelse for ustabil angina, forekom hos 12,0 % i omega-3-fettsyregruppen og 12,2 % i placebo-gruppen (HR 0,99, 95% KI 0,90-1,09, p = 0,84), og studien ble avsluttet tidlig av denne grunn.

OMEMI – omega 3-fettsyrer til eldre etter hjerteinfarkt

Den norske, forsker-initierte, multisenterstudien OMEMI (Omega 3 fatty acids in elderly patients with myocardial infarction) ble ledet av Harald Arnesen og Ingebjørg Seljeflot på Oslo universitetssykehus,

Ullevål i samarbeid med forskere på Akershus universitetssykehus, Stavanger universitetssykehus og Bærum sykehus. Totalt ble i overkant av 1000 pasienter som nylig hadde gjennomgått hjerteinfarkt og med alder 70-82 år, randomisert til 1,8 g/dag omega-3-fettsyrer (EPA+DHA) eller placebo (maisolje). OMEMI-studien hadde store utfordringer med inklusjon av disse pasientene med høy alder og skrøpelighet og har av den grunn pågått i hele 8 år før den nå endelig ble presentert. Hovedresultatet var at denne relativt høye dosen omega-3 ikke reduserte risiko for nye kardiovaskulære hendelser (hjerteinfarkt, koronar revaskularisering, hjerneslag, hospitalisering for hjertesvikt og død) (HR 1,07, 95 % KI 0,60-1,71, p = 0,97). Det var svært gledelig at OMEMI ble valgt ut som en av hovedstudiene på AHA, og det har vært betydelig internasjonal interesse i kjølvannet av presentasjonen.

Så hvordan skal vi tolke resultatene av STRENGTH og OMEMI i sammenheng med REDUCE-IT og de tidligere publiserte studiene? Det er nå konsistente funn fra flere store studier som viser at tilskudd av vanlig blandet omega-3-fettsyrer (DHA+EPA) ikke har noen kardioprotektiv effekt i verken primær- og sekundærprofylakse, selv hos dem med hypertriglyseridemi. Det virker imidlertid som tilskudd av høydose etyl-EPA har en forebyggende effekt hos pasienter med hypertriglyseridemi. Om forskjellene i studiene kan forklares med at DHA rett og slett er ugunstig eller om noe kan ligge i valg av placebo er usikkert. Det er også bekymringsfullt at det i både OMEMI, STRENGTH og REDUCE-IT var et signal om økt risiko for nyoppstått atrieflimmer ved bruk av omega-3-fettsyretilskudd. Disse gjenværende spørsmålstegnene krever ytterligere forskning i dedikerte randomiserte studier.

Lipidologi

SAMSON – nocebo-effekt av statiner

En av de artigste studiene som ble presentert på AHA, var den lille, elegante SAMSON-studien som undersøkte forekomst av nocebo-effekten ved bruk av statiner. Dette var en «N-of-1»-studie på 60 pasienter som

tidligere hadde stått på statiner (gjennomsnittlig forsøkt to forskjellige typer), men avsluttet behandlingen på grunn av bivirkninger. De fikk ved studiestart utdelt 4 pillebokser med atorvastatin 20 mg, 4 bokser med placebo og 4 bokser som var tomme og ble instruert i hvilken rekkefølge de skulle ta boksene de 12 månedene studien varte. Det ble så samlet inn daglige skåringer på symptomer. Resultatene viste at det som forventet var lite symptomer i de periodene deltakerne tok ingenting, og at symptomskåren var betydelig høyere når de tok statiner. Men interessant nok var det omtrent like ille når de tok placebo (90 % av symptomskåren sammenlignet med statin). Det var i løpet av studien 71 tilfeller der deltakerne ønsket å slutte med studiemedisinen, og dette skjedde i 40 tilfeller mens de tok statiner og 30 tilfeller mens de tok placebo. Etter studieslutt satt forskerne seg ned med deltakerne og viste resultatene fra studien. Dette gjorde at 30 (50 %) av pasientene suksessfullt fortsatte med statiner.

Denne studien illustrerer hvor kraftig nocebo-effekten kan være, og dette er særlig relevant ved bruk av statiner, som mange pasienter har et forhold til og som diskuteres mye i ulike fora. Tidligere studier har for eksempel vist at bruken av statiner faller i takt med nyhetsoppslag som fokuserer på bivirkninger av statiner. SAMSON-studien kan være et nyttig verktøy for norske leger som står overfor pasienter som ønsker å slutte med statiner pga. bivirkninger.

Evinacumab – et nytt medikament for LDL-senkning

Angiopoietin-like protein-3 (ANGPTL3) har en viktig rolle i reguleringen av lipidmetabolismen ved å hemme lipoprotein-lipase og endotelial-lipase. Evinacumab er et monoklonalt antistoff som hemmer ANGPTL3 og som i en tidligere studie har vist å redusere LDL-kolesterol med 47 % hos pasienter med familiær hyperkolesterolemi. I denne studien som ble presentert på AHA, ønsket man å teste effekten av evinacumab hos pasienter med refraktær hyperkolesterolemi tross maksimale doser av statin (med eller uten ezetimib) samt bruk av PCSK9-hemmere. 272 pasienter ble randomisert til hele 8 grupper: 4 grupper fikk subkutan

studiemedisin, og 4 grupper fikk intravenøs studiemedisin. I hver av de 4 gruppene var det forskjellige doser og hyppighet på injeksjon (fra ukentlig til hver fjerde uke) samt placebo. Primærendepunktet var endring i LDL, og dette ble møtt av alle gruppene med en doseavhengig respons. Reduksjonen i LDL var 50-60 % i de høyeste dosene med evinacumab gitt både subkutant og intravenøst, og fallet i LDL kom allerede etter 2 uker. Det var lite bivirkninger forbundet med

behandlingen, men det var et betydelig fall også i HDL-kolesterol som bør avklares. Det blir spennende å se om LDL-reduksjonen fra evinacumab også fører til reduksjon i kardiovaskulære endepunkter i større studier som er designet for å vurdere dette. Det er uansett mye lovende resultater innen LDL-senkning, med de allerede etablerte PCSK9-hemmerene, den nye utfordrerer inclisiran og nå også evinacumab som angriper lipidmetabolismen utenom PCSK9.

SGLT 2-HEMMERE, SGLT 1/2-HEMMERE OG HJERTESVIKTSTUDIER REFERATER

Lars Gullestad, Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

I løpet av 2019 og 2020 har vi fått ny viten om pasienter med hjertesvikt (HF) og redusert ejsjonsfraksjon (HFrEF). Studien VICTORIA med guanylate cyclase-stimulator (Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction, P. W. Armstrong et al, *New England Journal of Medicine* 2020) og SGLT 2-hemmere (Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction, J. J. McMurray et al, *New England Journal of Medicine* 2019, og Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure, M. Packer et al, *New England Journal of Medicine* 2020) er presentert tidligere. Mens vericiguat hadde en statistisk, men moderat effekt på det primære endepunkt (død av kardiovaskulær årsak eller første hospitalisering for hjertesvikt) med 10 % uten effekt på livskvalitet, viste begge studiene med SGLT2-hemmer en betydelig reduksjon av kardiovaskulær død og hospitalisering for hjertesvikt med henholdsvis 26 % og 25 %. På denne kongressen ble det fremlagt studier med empagliflozin på hjertesstruktur og funksjon samt data med SGLT 1/2-reseptorhemmeren sotagliflozin. Andre vesentlige studier var studier med myosinaktivator og intravenøs jerntilførsel ved akutt hjertesvikt.

SGLT 2-hemmere

Randomized trial of empagliflozin in non-diabetic patients with heart failure and reduced ejection fraction (EMPA-TROPISM)

Presentert av Carlos G. Santos-Gallego, USA.

84 pasienter med HFrEF, NYHA-klasse II-III, EF < 50 % og uten diabetes mellitus ble randomisert til empagliflozin 10 mg x 1 eller placebo for 6 måneder. Myokardstruktur og -funksjon ble vurdert med MR, maksimalt oksygenopptak ved ergospirometri og livskvalitet med KCCQ. Gjennomsnittsalder var 62 år, 36 % var kvinner, EF var i gjennomsnitt 36 % og 50 % var iskemisk og 49 % ikke-iskemisk hjertesvikt. Empagliflozin reduserte venstre ventrikkels volumer, både endediastolisk (LVEDV) og endesistolisk (LVESV, i forhold til placebo: LVEDV (-25,1 ± 2,6, 0 vs. -1,5 ± 25,4 ml), LVESV (-26,6 ± 20,5 ml vs. -0,5 ± 21,9 ml), bedret EF (6 ± 4,2 % vs. -0,1 ± 3,9 %, p < 0,001). Empagliflozin reduserte også venstre ventrikelmasse (-17,8 ± 31,9 g vs. 4,1 ± 13,4 g). I tillegg bedret empagliflozin maksimalt VO₂ (1,1 ± 2,6 ml/min/kg vs. -0,5 ± 1,9 ml/min/kg, p < 0,001) og livskvalitet (KCCQ-12: 21 ± 18 vs. 2 ± 15, p < 0,001).

Denne randomiserte studien hos pasienter med HFrEF uten diabetes viser således bedring av myokardstruktur og -funksjon med samtidig bedring av funksjonell kapasitet og livskvalitet med empagliflozin.

Effect of empagliflozin on left ventricular volumes in patients with type 2 diabetes, or prediabetes, and heart failure with reduced ejection fraction (SUGAR-DM-HF)

Presentert av Matthew M. Y. Lee, USA.

I denne studien ble pasienter med kjent type 2-diabetes (T2D) med HF og redusert EF < 40 %, i NYHA-klasse II-IV randomisert til behandling med empagliflozin 10 mg x 1 eller placebo i 36 måneder. Myokardfunksjon ble vurdert med MR, funksjonell kapasitet med 6 minutters gangdistansetest (MWT) og livskvalitet med KCCQ. 92 pasienter ble inkludert, gjennomsnittsalder var 69 år, 27 % var kvinner og EF i gjennomsnitt 32,5 %. Det primære endepunkt, som var venstre ventrikel endesystolisk volumindeks (LVESVi), ble redusert av empagliflozin vs. placebo med 6,0 (-10,8 til -1,2) ml/m² (p = 0,015). Venstre ventrikel endediastolisk volumindeks (LVDSVi) ble også redusert med 8,2 (-13,7 til -2,6) ml/m² (p=0,0042), mens myokardfunksjon bedømt med global longitudinell *strain* ikke ble signifikant endret. Heller ikke KCCQ-score eller 6 MWT ble endret.

Studien viste således at empagliflozin hadde en gunstig effekt på venstre ventrikkels remodelering, mens det ikke var signifikant effekt på funksjon eller livskvalitet hos pasienter med T2D og HFrEF.

Siden SGLT2-hemmere kom på markedet og viste en kardioprotektiv og nyrebeskyttende effekt er det kommet over 50 publikasjoner som har spekulert på bak-enforliggende mekanisme. Disse to studiene viser tydelig en gunstig effekt av SGLT2-hemmere på myokards struktur og funksjon, noe som klart støtter opp under den kliniske effekten man har sett på kardiovaskulære endepunkter. Dog vet man fremdeles ikke

den underliggende virkningsmekanisme, men effekten er sannsynlig uavhengig av effekten på glukose.

SGLT 1/2-hemmere

Mens SGLT2-reseptorer finnes i proksimale nyretubuli, finnes SGLT1-reseptorer først og fremst i gastrointestinal-tractus, og blokkade av disse medfører redusert opptak av glukose i tarmen og redusert postprandial glukose. På denne kongressen ble det lagt frem to arbeider med SGLT 1/2-hemmeren sotagliflozin. Spesielt for begge studier er at de ble prematurt avsluttet da sponsor trakk seg fra videre finansiering.

Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening of heart failure (SOLIST-WHF)

Presentert av D. L. Bhatt fra USA.

1222 pasienter med T2D, nylig hospitalisert pga. hjertesvikt og behandlet med intravenøs diuretika (ingen spesifikke krav til EF), eGFR > 30 ml/min/1,73 m² og NT-proBNP > 600 mg/dl (> 1800 mg/dl ved atrieflimmer) ble randomisert til sotagliflozin eller placebo. Det primære endepunktet var kardiovaskulær død og hospitalisering for hjertesvikt eller akutt behandling av hjertesvikt på poliklinikk. Etter en median oppfølgingstid på 9 måneder fant man en signifikant reduksjon av det primære endepunktet med 33 % med sotagliflozin (51,0 vs. 76,3 hendelser pr 100 pasientår, HR 0,67, 95 % KI 0,52-0,85). Sotagliflozin reduserte også kardiovaskulær død med 16 % og totaldød med 18 %, men effekten var ikke signifikant. Dog er det vanskelig å trekke sikre konklusjoner her da studien ble stoppet prematurt. En planlagt subanalyse av pasienter med HFpEF ble ikke utført pga. få pasienter, men det var ingen interaksjon med EF i studien. Man så en øket forekomst av bivirkninger med sotagliflozin vs. placebo: hypotensjon (6,0 vs. 4,6 %), diaré (6,1 vs. 3,4 %) og uttalt hypoglykemi (1,5 vs. 0,3 %).

Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease (SCORED)

Presentert av D. L. Bhatt fra USA.

10 584 pasienter med T2D, kronisk nyresvikt med eGFR 25-60 ml/min/1,73 m² og risiko for kardiovaskulær sykdom ble randomisert til sotagliflozin eller placebo. Det primære endepunktet var kardiovaskulær død og hospitalisering for hjertesvikt eller akutt behandling av hjertesvikt på poliklinikken. Etter en median oppfølgingstid på 16 måneder fant man en signifikant reduksjon av det primære endepunktet med 26 % med sotagliflozin (5,6 vs. 7,5 hendelser per 100 pasientår, HR 0,74, 95 % KI 0,63-0,88). Sotagliflozin reduserte også kardiovaskulær død med 10 %, men effekten var ikke signifikant (HR 0,90, 95 % KI 0,73-1,12, p = 0,35). Det andre opprinnelige ko-primære endepunkt kardiovaskulær død, ikke-fatalt hjerteinfarkt og ikke-fatalt hjerneslag (samme endepunkt som er brukt i andre studier med antidiabetika) ble redusert med 16 % (HR 0,84, 95 % KI 0,72-0,99, p = 0,35). Man så en øket forekomst av bivirkninger med sotagliflozin vs. placebo: volumdepleksjon (5,3 vs. 4,0 %), diaré (8,5 vs. 6,0 %), genitale soppinfeksjoner (2,4 vs. 0,9 %) og diabetisk ketoacidose (0,6 vs. 0,3 %), mens urinveisinfeksjoner (11,5 vs. 11,0 %), uttalt hypoglykemi, amputasjoner og pankreatitt ikke var forskjellig.

Disse to studiene med sotagliflozin bekrefter funnene som tidligere er funnet med SGLT2-hemmere (empagliflozin, dapagliflozin og canagliflozin), og effekten synes tilsvarende. Det er uvisst om blokade av SGLT 1-reseptorer har noen tilleggseffekt på kardiovaskulær sykdom, men kun beheftet med noe flere bivirkninger, spesielt diaré. I tillegg trakk sponsor (Sanofi) seg før studiene ble fullført, og hvorvidt sotagliflozin blir markedsført, er uvisst.

Annen hjertesviktbehandling

Omecamtiv mecarbil in chronic heart failure with reduced ejection fraction: the Global Approach to Lowering Adverse Cardiac outcomes Through Improving Contractility in Heart Failure (GALACTIC-HF) trial

Presentert av John Teerlink fra USA.

Den selektive hjerte-myosinaktivatoren omecamtiv mecarbil har vist seg å forbedre hjertefunksjonen hos pasienter med HFrEF. I GALACTIC-HF fikk 8256 inneliggende pasienter eller polikliniske pasienter med stabil hjertesvikt, EF < 35 % og NYHA-klasse II-IV omecamtiv mecarbil (25-50 mg x 2) eller placebo og ble fulgt i 22 måneder. Gjennomsnittsalder var 64 år, EF 26,5 %, 21 % var kvinner, og bakgrunnsmedikasjon var god (ACE-hemmer/angiotensinreseptor-blokker/angiotensinreseptor-neprilysin-inhibitor 97 %, betablokker 94 % og mineral-kortikoidreseptor-antagonist 78 %). I løpet av en mediantid på 22 måneder så man en signifikant reduksjon av det primære endepunktet kardiovaskulær død eller hospitalisering for hjertesvikt med 8 % (HR 0,92, 95 % KI 0,86-0,99). Det var ingen effekt på total eller kardiovaskulær død (HR 1,01) eller endring av livskvalitet bedømt med KCCQ-skår. NT-proBNP ble redusert med 10 % ved omecamtiv mecarbil-behandling.

Tidligere studier med omecamtiv mecarbil har vist en signifikant effekt på venstre ventrikkels volum og funksjon samt reduksjon av NT-proBNP uten økning av hjertefrekvens. Resultatene fra denne studien var således litt overraskende med en moderat effekt på det kombinerte endepunktet og uten effekt på sekundære endepunkter. Det er således tvilsomt om medikamentet får noen fremtredende rolle i behandling av pasienter med HFrEF.

Ferric carboxymaltose in iron deficient patients admitted for acute heart failure

Presentert (AFFIRM-AHF) av Piotr Ponikowski fra Polen.

Jernmangel er vanlig ved hjertesvikt og gir symptomer som redusert arbeidskapasitet, redusert livskvalitet, øket forekomst av sykehusinnleggelser og prematur død. Videre har randomiserte studier vist at intravenøs jerntilførsel bedrer symptomer og funksjonell kapasitet og reduserer antall sykehusinnleggelser hos ambulatoriske pasienter med hjertesvikt og EF < 45 %. Det har imidlertid tidligere ikke blitt testet om intravenøst tilført jern kan bedre symptomer og hindre sykehusinnleggelser hos hjertesviktspasienter innlagt med akutt forverring.

AFFIRM-AHF ble designet for å svare på spørsmålet om intravenøst tilført jern gitt rett før utreise hos pasienter innlagt med akutt forverring av hjertesvikt kunne redusere forekomst av nye innleggelser for hjertesvikt eller kardiovaskulær død. 1132 pasienter > 18 år, øket NT-proBNP, EF < 50 %, innlagt på sykehus og bl.a. behandlet med intravenøst tilført furosemid og jernmangel definert som ferritin < 100 ng/ml eller ferritin 100-300 ng/ml kombinert med transferrinmetning < 20 %, ble randomisert til ferric carboxymaltose eller placebo for inntil 24 uker med dose i henhold til jernmangel. Det primære endepunktet var totalt antall hospitaliseringer for kardiovaskulære

årsaker eller kardiovaskulær død inntil 52 uker. I løpet av oppfølgingstiden så man en signifikant reduksjon av det primære endepunktet med 20 % i gruppen som hadde fått jern: 293 primære hendelser i jerngruppen (57,2 per 100 pasientår) og 372 ved placebo (72,5 per 100 pasientår, HR 0,79, 95 % KI 0,62-1,01, p = 0,059). Det var ingen signifikant effekt på kardiovaskulær død, 14 % vs. 14 % for hhv. jerntilførsel og placebo-behandling (HR 0,96, 0,70-1,32, p = 0,81). Derimot ble antall hospitaliseringer for hjertesvikt redusert med 26 % (HR 0,74, 95 % KI 0,58-0,94). Analyse på subgrupper viste ingen sikker interaksjon annet enn for etiologi av hjertesvikt der det tilsynelatende var en effekt av jern på det primære endepunkt hos pasienter med iskemisk årsak til svikten, men ikke hos dem med dilatert kardiomyopati. Antall bivirkninger inkludert alvorlige hendelser (SAE) var ikke forskjellig. Data på livskvalitet var ikke angitt.

Denne studien hos pasienter med akutt hjertesvikt har vist at intravenøst tilført jern til pasienter med jernmangel reduserer nye sykehusinnleggelser for hjertesvikt, men ikke kardiovaskulær død. Funnet med redusert antall sykehusinnleggelser bekrefter det man tidligere har funnet hos pasienter med kronisk hjertesvikt og støtter opp om at man bør sjekke jernstatus hos alle med HFrEF, inkludert hos pasienter med akutt hjertesvikt. Hva som er den beste definisjonen av jernmangel, den som brukes her eller andre, gjenstår å undersøke.

DIABETES OG KRONISK NYRESVIKT, MINDRE HJERNESLAG/TIA OG PERIKARDITT

Dennis W. T. Nilsen, Hjerteavdelingen, Stavanger universitetssjukehus

Substudie av FIDELIO-DKD

Presentert av Gerasimos Filippatos.

Fidelio-DKD er en randomisert, dobbelt-blindet, placebo-kontrollert, multisentert (fase-3)-studie som inkluderte 5734 pasienter med type-2 (T-2) diabetes og kronisk nyresvikt, til enten 10 mg eller 20 mg finerenon daglig eller tilsvarende placebo. Pasienter var på forhånd optimalt behandlet med blokkade av renin-angiotensin-systemet.

Finerenon er en nyutviklet (ikke-steroid) mineralokortikoidreseptor-antagonist (MRA) som distribueres tilsvarende i hjerte og nyrer. Hovedstudien viste en gunstig effekt av dette medikamentet på det kombinerte endepunktet som bestod av progresjon av nyresvikt og kardiovaskulære hendelser.

Ved årets AHA-kongress ble det fokusert på kardiovaskulære endepunkter. Pasienter med hjertesvikt kombinert med redusert ejsjonsfraksjon ble ekskludert fra analysen. Det kombinerte endepunktet bestod av kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, hjerneslag eller hospitalisering for hjertesvikt. Det ble utført en analyse i forhold til forekomsten av kjent kardiovaskulær sykdom ved oppstart. Denne pasientandelen utgjorde 45,9 % av pasientene.

Konklusjon: Det kombinerte kardiovaskulære endepunktet ble i løpet av en median oppfølgingstid på 2,6 år redusert fra 14,8 % i kontrollgruppen til 13,0 % i behandlingsgruppen (HR 0,86, 95 % KI 0,75-0,99), $p = 0,034$. Det var ingen signifikant interaksjon mellom pasienter med og uten kjent kardiovaskulær sykdom ved inklusjon. Resultatene er publisert i *Circulation* ([https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10,1161/CIRCULATIONAHA.120,051898](https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051898))

Substudie av THALES

Presentert av Pierre Amarencu.

I THALES-studien (N Engl J Med 2020; 383: 207-217) randomiserte man 11 016 pasienter med et mindre hjerneslag eller TIA innen 24 timer etter symptomdebut til enten tikagrelor + acetylsalisylsyre (ASA) eller til ASA alene. 30 dagers risiko for nytt hjerneslag eller død ble redusert med kombinasjonsbehandlingen sammenlignet med ASA alene (HR 0,83, 95 % KI 0,71-0,96).

Ved årets AHA-kongress ble det presentert en substudie av THALES hvor 2351 pasienter med påvist ipsilateral arteriosklerotisk cervicokranial stenose ble analysert for seg.

Ved 30-dagers oppfølgingen ble nytt hjerneslag eller død redusert fra 10,9 % i ASA-gruppen til 7,9 % hos pasienter som ble behandlet med både ASA og tikagrelor (HR 0,73, 95 % KI 0,56-0,96, $P = 0,023$), «number needed to treat» ble 34. Iskemiske slag, vurdert for seg, ble også redusert (HR 0,72, 95 % KI 0,55-0,95, $P = 0,020$). Det ble ikke påvist noen signifikant forskjell i effekt hos pasienter uten ipsilateral stenose. Forekomsten av alvorlige blødninger i substudien var liten (0,2 % med ASA vs. 0,4 % med kombinert behandling), «number needed to harm» ble 951.

Konklusjon: Tilstedeværelse av ipsilateral cervicokranial arteriosklerotisk stenose ved TIA og mindre hjerneslag er avgjørende for 30 dagers effekten av tikagrelor + ASA, sammenlignet med ASA alene. Faren for alvorlige blødninger med kombinasjonsbehandling var minimal.

RHAPSODY-studien

Presentert av Allan Klein.

I RHAPSODY-studien ble rilonacept som er en interleukin (IL) 1 α - og -1 β -blokker, anvendt for behandling av residiverende perikarditt.

RHAPSODY er en fase 3, global, multisenter, dobbel-blind, placebo-kontrollert, randomisert seponeringsstudie. Det primære effekt-endepunktet var tid til første perikarditt-residiv. Sikkerheten ble også vurdert. Totalt 86 individer med residiverende perikarditt (gjennomsnittlig 4,4 episoder per år) behandlet med NSAID, kolkisin og/eller prednison ble rekruttert.

I en innkjøringsperiode av 12 ukers varighet ble den vanlige standardbehandlingen erstattet med rilonacept. Respondere på rilonacept (n=61) ble deretter randomisert 1:1 til enten rilonacept eller placebo, administrert ukentlig subkutant i 24 uker. I

behandlingsperioden ble det registrert 25 nye opptredener av perikarditt. Rilonacept reduserte risikoen for residiv med 96 % (HR = 0,04, p < 0,0001). I placebo-armen ble det registrert residiv hos 23 pasienter (74 %). Median tid til første residiv var 8,6 uker i denne gruppen. I rilonacept-armen (n=30) var det kun 2 pasienter med residiv, begge tilfeller oppstod i forbindelse med midlertidig avbrudd av medikamentet i én og tre uker. Sikkerhetsprofilen var forenlig med andre rapporterte data for dette medikamentet.

Dette arbeidet er publisert i *New England Journal of Medicine* (2021; 384: 31-41).

Konklusjon: Behandling av residiverende perikarditt med rilonacept beskrives som et paradigmeskifte for behandling av denne tilstanden. Det bemerkes at det var 25 ikke-respondere blant de 81 som deltok i innkjøringsperioden.