

REFERAT FRA AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY VIRTUAL SCIENTIFIC SESSIONS 2020

Olaf Rødevand

På grunn av koronavirussituasjonen ble årets ACC-kongress omgjort til en virtuell kongress, 28.-30. mars 2020. Abstrakter, bilder og videoer fra en rekke foredrag er lagt gratis tilgjengelige på nettet i 3 måneder.

Jeg referer her fra de fem «late breaking clinical trials»-sesjonene. Foredragsholderne var godt forberedt og var tydeligvis instruert i å snakke tydelig, med behersket tempo. Man kunne ofte benytte økt avspillingshastighet uten å tape forståelse. Bildene syntes også noe mindre overlesset enn hva vi ofte ser, så det må absolutt gis godkjent karakter. Det var gjerne to eksterne eksperter som kommenterte og stilte spørsmål til innleggene.

Victoria-studien: nytt hjertesviktmedikament gir redusert forekomst av det primære endepunktet: kardiovaskulær død og første hjertesviktinnleggelse

Dette var en fase 3-studie av et nytt medikament, vericiguat, for pasienter med hjertesvikt og redusert ejectivesjonsfraksjon (EF).

Bakgrunnen er litt krevende stoff å oppsummere for en invasiv kardiolog, men: Syklisk guanosin-monofosfat (cGMP) er et signalmolekyl i kroppens celler og er med på å regulere cellenes funksjon. Ved hjertesvikt medfører endotelial dysfunksjon og reaktive oksygenholdige molekyler mindre tilgjengelighet av nitrogenoksyd (NO). Dette medfører igjen relativ mangel på løselig guanylat-syklease og *mindre* dannelse av cGMP. Økt cGMP regnes å kunne medføre en rekke positive reaksjoner ved hjertesvikt. Mens mange andre hjertesviktmedisiner tar sikte på å motvirke de nevrohumorale mekanismene som bl.a. gir mindre cGMP, gir vericiguat økt produksjon av cGMP ved en mer direkte stimulerende mekanisme. I en fase 2-studie blant pasienter med hjertesviktforverring og redusert EF, fant man

at vericiguat ga signifikant reduksjon av NT-proBNP, noe som forbindes med bedring av hjertesvikt.

I denne randomiserte, multinasjonale, placebokontrollerte studien fikk 5050 pasienter med kronisk hjertesvikt i NYHA-klasse 2-4 og EF under 45 % vericiguat eller placebo på toppen av annen retningslinjebasert behandling. Pasientene skulle innenfor siste 6 måneder ha vært hospitalisert for hjertesvikt (flertallet) eller ha mottatt intravenøs diuretikabehandling utenfor sykehus. Alder var gjennomsnittlig 67 år, 24 % var kvinner og EF var i snitt 29 %. 59 % var i NYHA-klasse 2 ved inklusjonen. Median oppfølgingstid var bare 10,8 måneder, noe den høye hendelsesraten bidro til.

Forekomsten av det primære endepunktet, kardiovaskulær død eller første hjertesviktinnleggelse, var signifikant redusert ved aktiv medikasjon, 35,5 % mot 38,5 % (95 % konfidensintervall (KI) 0,82-0,98, $p=0,02$). Numerisk var det mindre kardiovaskulær og total død, men det var ikke statistisk signifikant for disse enkelte endepunktene. Det var også en liten og ikke-signifikant numerisk økning av antall tilfeller av hypotensjon, synkope og anemi ved bruk av aktivt medikament. Men totalt var det ikke økt forekomst av alvorlige uheldige kompli-

kasjoner/hendelser. Medikamentet ble godt tolerert. 89 % sto på den maksimale dosen på 10 mg etter 1 år, mot 91 % på placebo.

Hva utgjør dette i forhold til andre nyere hjertesviktmedikamenter? Angiotensin II-reseptorantagonist og neprilysinhemmer (sakubitril-valsartan-natriumsalt - Entresto©) ga i PARADIGM-HF-studien større relativ reduksjon i det primære endepunktet. Det samme gjorde dapagliflozin i DAPA-HF-studien. Pasientene i VICTORIA-studien hadde imidlertid i utgangspunktet høyere gjennomsnittlig NYHA-klasse og høyere nivå av NT-proBNP. Derfor ble den annualiserte absolute reduksjonen i det primære endepunktet i samme størrelsesorden. Under 20 % bruke samtidig sakubitril-valsartan. Omfattende subgruppeanalyser ga lite pekepinn på hvilke subgrupper som eventuelt skulle ha mest nytte av medikamentet. De over 75 år og de i det høyeste kvartilet av NT-proBNP (> 5314 pg/ml) kunne se ut til å profitere mindre (ukorrigert $p < 0,05$). «Number needed to treat» for å hindre ett primært endepunkt var 24 i denne høyrisikopopulasjonen.

Den som presenterte studien (førsteforfatteren i *New England Journal of Medicine*-publikasjonen: Paul W. Armstrong) mente at siden medikamentet kan gis én gang daglig, har lite bivirkninger og det ikke medfører økt behov for å monitere nyrefunksjon eller elektrolytter, kan det være et nyttig medikament for pasienter som relativt nylig har opplevd forverring av sin hjertesvikt. Kostnaden og kostnad-/nytte-forholdet er foreløpig ukjent. (Ref. *N Engl J Med* 2020; 382: 1883-1893)

TAILOR PCI-studien: nådde så vidt ikke ambisiøst effekt mål for genstyrt valg av blodplatehemmer etter PCI

Klopidogrel må omdannes til aktiv metabolitt for å gi blodplatehemmende effekt via irreversibel hemming av blodplattens ADP-reseptor P2Y₁₂. Omdanningen gjøres via flere cytokrom P450-enzym, inkluderte CYP2C19. Genetisk polymorfisme innebærer at to eller flere utgaver (alleler) av et bestemt gen forekommer med en viss hyppighet (vanligvis i minst én prosent) i en populasjon. Flere ulike alleler

som koder for CYP2C19, er påvist. Individuer som har to ikke-funksjonelle utgaver av CYP2C19-genet, klassifiseres som «langsom omsettere».

Omtrent 3–4 % av kaukask befolkning har polymorfismer i begge alleler som gir inaktiv enzymfunksjon. I tillegg er ca. 30 % av kaukasiere bærere av ett normalt allel og ett inaktiverende allel og har dermed nedsatt metabolismekapasitet (ref. *Tidsskr Nor Legeforen* 2016; 136: 434-6).

For klopidogrel har det blitt anbefalt at bærere av ett eller to inaktiverende variantalleler i genet som koder for CYP2C19 bør startes opp på annen blodplatehemmende behandling enn klopidogrel etter PCI, f.eks. prasugrel eller tikagrelor.

I de europeiske retningslinjene om koronar revaskularisering fra 2018 beskrives det å gå motsatt vei ved akutt koronarsyndrom, å de-eskalere ut i forløpet fra de potente P2Y₁₂-inhibitorene, tikagrelor eller prasugrel, til klopidogrel som et alternativ, spesielt for dem som anses uegnet for 12 måneder med potent dobbelt blodplatehemmende behandling, men forfatterne gir det kun en 2b, bevisnivå B-anbefaling. De mener også det kan vurderes i spesielle situasjoner, f.eks. hos dem som har komplikasjoner.

Det ble referert at retningslinjene fra ACC og American Heart Association (AHA) ikke anbefaler slik gentesting før man setter pasienter på klopidogrel, da ingen prospektive kliniske studier har vist at slik behandlingsrettledning gir bedre resultat.

I en metaanalyse fra 2019 som omfattet 6 studier og ca. 2300 pasienter, fant man at alvorlige kardiovaskulære hendelser etter PCI med stent ikke var signifikant redusert med behandling rettet av genotypetesting (relativ risiko (RR) 0,67; 95 % KI 0,35-1,27, $p = 0,22$). I studiene som bare omfattet pasienter med akutt koronarsyndrom, var negative hendelser signifikant redusert. Numerisk ble mange enkelttypehendelser redusert, men det ble ikke signifikant, bortsett fra for hjerteinfarkt der relativ risiko var 0,44. Forfatterne etterlyste en studie med bedre statistisk styrke (*Catheter Cardiovasc Interv* 2019; 93: 1246-1252).

I 2019 ble det også publisert en nederlandsk studie på 2488 STEMI-pasienter der halvparten fikk tikagrelor eller prasugrel,

som vanlig anbefalt. Den andre halvparten ble genetisk kartlagt mht. om de hadde holdepunkter for dårlig metabolisering av klopidogrel til aktivt medikament. De som ikke hadde det, fikk klopidogrel, de andre tikagrelor eller prasugrel. Det var ikke mer iskemiske hendelser ved slik genmodifisert behandling (kriteriene for ikke-underlegenhet ble møtt, numerisk kom det snarere bedre ut mht. effekt) og det var signifikant færre blødninger. Men studien var jo mindre enn de som ble utført da tikagrelor og prasugrel slo igjennom.

På kongressen fikk vi nå presentert den hittil største studien som vurdere nytten av genbasert justering av dobbelt blodplatehemmende behandling: TAILOR-PCI-studien. 5302 pasienter ble inkludert.

Dette studien var en åpen, randomisert multiserierstudie. Pasienter med stabil eller ustabil (84 %) koronarsykdom som ble behandlet med PCI og var planlagt å skulle ha dobbelt blodplatehemmende behandling i 12 måneder, ble inkludert. Studien startet i 2012. I én arm fikk alle pasientene klopidogrel, og genkartlegging ble først utført etter 12 måneder, da man ellers var tilrådd å juster behandlingen, dvs. gi annen blodplatehemmer, dersom det allerede var utført genundersøkelse som viste at de omsetter klopidogrel dårlig, etter en FDA-pålagt preparatomtale. I den andre armen ble pasientene gentestet allerede ved PCI-behandling. De som da hadde «loss of function»-allel mht. CYP2C19 ble satt på tikagrelor, resten fikk klopidogrel.

Man sammenlignet så kun utfallet for pasienter som hadde nedsatt klopidogrelomsetning, der den ene halvparten hadde stått på klopidogrel mens den andre halvparten tidlig var satt på tikagrelor. Det primære endepunktet var sammensatt av kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, hjerne-slag, sannsynlig eller sikker stenttrombose eller alvorlig iskemi etter 12 måneder.

Studien tok utgangspunkt i beregnet hendelsesrate på 12 % blant klopidogrelpasientene som i ettertid viste seg å ha nedsatt klopidogrelomsetning og 8 % i den andre

gruppen som også hadde slik genvariant, men som var satt over på blodplatehemmeren tikagrelor fordi de ble testet ved studiestart. Hendelsesraten var imidlertid kun omlag 50 % av det forventede, så studien fikk ikke ønsket statistisk styrke i forhold til utgangspunktet. Endepunktet ble derfor justert slik at studien skulle ha 85 % statistisk styrke til å påvise en 50 % reduksjon i hendelser ved genstyrt behandling.

Det ble inkludert over 5000 pasienter før genotyping. Ca. 35 % hadde genfunn før eller etter studien som viste at de omsatte klopidogrel dårlig. I gruppen med langsom omsetning var det drøyt 900 pasienter som sto på klopidogrel i 12 måneder og drøyt 900 som ble genscreenet få timer etter PCI og fikk tikagrelor i stedet. Det primære endepunktet ble redusert med 34 % ved tidlig genscreening (ca. 5,9 % mot 4 %, $p = 0,056$, dvs. akkurat ikke statistisk signifikant). Effekten var størst de første 3 månedene. En post hoc-analyse viste nesten 80 % reduksjon i de primære hendelsene i denne perioden (HR 0,21, $p = 0,001$). Senere var kurvene nærmest parallelle. Forekomsten av blødninger var lik i de to gruppene.

En sensitivitetsanalyse viste at hvis man ikke regnet tid til første hendelse, men kumulativt antall hendelser, var studien signifikant med en hasardratio på 0,60, $p=0,01$, i favør av genotypeveiledet behandling.

Kommentar: Flertallet av pasienten hadde akutt koronarsyndrom og vil i Norge i dag ikke få klopidogrel innledningsvis, men en mer potent blodplatehemmer på toppen av acetylsalisylsyre (ASA).

Studien drar midlertid i retning av at genotype-veiledning ved akutt koronarsyndrom kan være relevant, kanskje spesielt der en ønsker å unngå de mer potente blodplatehemmerne pga. blødningsrisiko, ev. der det er ASA-intoleranse, der klopidogrel som eneste blodplatehemmer synes mer risikabelt, spesielt ved redusert omsetning til aktivt medikament.

TICO-studien: Etter PCI med sirolimusavgivende stent med ultratynne strutter ved akutt koronarsykdom er tikagrelor alene bedre enn dobbeltbehandling etter de første 3 månedene med dobbel blodplatehemmende behandling (DAPT)

Pasienter med akutt koronarsyndrom som får PCI-behandling, blir som hovedregel anbefalt dobbelt blodplatehemmende behandling med ASA og en av de potente P2Y₁₂-reseptorantagonistene tikagrelor eller prasugrel i 12 måneder. Det er imidlertid forbudt med en ikke ubetydelig risiko for alvorlig blødning.

Hypotesen i TICO-studien var at tikagrelor alene var bedre behandling enn tikagrelor kombinert med ASA de påfølgende 9 måneder, etter 3 innledende måneder med DAPT når man benyttet en moderne sirolimus-avgivende stent med ultratynne stentstrutter og bioresorberbar polymer (Biotronik Osiro® med 60 µm strutter). Studien var prospektiv, randomisert og utført ved 38 sentre i Korea. Yangsoo Jang fra Seoul la frem studien.

3056 pasienter ble randomisert mellom 2015 og 2018. De hadde alle tolerert DAPT de første 3 måneder.

Gjennomsnittlig alder var 61 år, ca. 80 % var menn og 27 % hadde diabetes. Grovt sett hadde en knapp tredjedel av pasientene ustabil angina, en tredjedel NSTEMI og en tredjedel STEMI. Ca. en tredjedel fikk primær PCI. Litt over halvparten hadde to- eller trekarsykdom, og transfemoral tilgang ble brukt hos 45 %. Antall PCI-behandlede lesjoner per pasient var 1,2, og det ble lagt inn 35 mm stent i gjennomsnitt.

Deet primære endepunktet var negative hendelser etter 12 måneder: TIMI-blødning + alvorlige kardiaale eller cerebrovaskulære hendelser (MACCE) (død, hjerteinfarkt, stenttrombose, hjerneslag og ny revaskularisering av behandlet koronar kar (TVR)).

Det primære sammensatte endepunktet forekom blant 3,9 % i monoterapi-gruppen mot 5,9 % i DAPT-gruppen ($p = 0,01$).

Etter 12 måneder hadde det blitt registrert 1,7 % med alvorlig blødning i monoterapi-gruppen mot 3,0 % i DAPT-gruppen ($p = 0,02$), mens alvorlige negative iskemiske endepunkter forekom i hhv. 2,3 % mot 3,4 % ($p=0,09$)

De sekundære endepunktene, del-diagnosene av det sammensatte primære endepunktet, viste ingen alarmerende negative tendenser, og alle forskjellene bortsett fra blødningsforskjellen var ikke signifikante. Numerisk var hendelsene stort sett i favør av monoterapi-behandling: død forekom i 1,1 % mot 1,5 %, hjerteinfarkt 0,4 % mot 0,7 %, stenttrombose 0,4 % mot 0,3 %, hjerneslag 0,5 % mot 0,7 % og TVR 0,5 % mot 0,7 %. En av de potensielle begrensningene som ble nevnt ved studien, var at den kunne mangle styrke til å vurdere de sekundære endepunktene.

Det ble konkludert med at tikagrelor i monoterapi var et bedre behandlingsalternativ enn kombinerte med ASA som blodplatehemmende behandling fra 3 til 12 måneder etter PCI ved akutt koronarsykdom og bruk av den aktuelle stenten.

TWILIGHT-COMPLEX-studien: Substudien viser at monoterapi med tikagrelor startet 3 måneder etter PCI er tryggere enn fortsatt DAPT også hos pasienter med økt risiko for komplikasjoner

George D. Dangas, New York, USA, presenterte denne studien: Ticagrelor With Aspirin or Alone In High-Risk Patients After Complex Percutaneous Coronary Intervention: The TWILIGHT-COMPLEX Study.

Dette var en post hoc-analyse av den store TWILIGHT-studien som randomiserte 7119 pasienter som hadde tolerert 3 måneder med DAPT med tikagrelor og ASA etter PCI (N Engl J Med 2019; 381: 2032-2042). Pasienten ble etter 3 måneder randomisert til tikagrelor alene eller tikagrelor + ASA de

neste 9 månedene. Pasientene i TWILIGHT-studien måtte ha minst ett klinisk og ett angiografisk kriterium som ga dem økt risiko for blødning eller cerebrovaskulær hendelse. De hadde stabil koronarsykdom (30 %), ustabil koronarsykdom (35 %), NSTEMI (30 %) eller var asymptomatiske (5 %). De skulle ikke ha STEMI. Hovedstudien viste at klinisk relevante blødninger ble signifikant redusert (4,0 % mot 7,1 %, HR 0,56, 95 % KI 0,45-0,68, $p < 0,001$) uten økning av iskemiske hendelser ved monoterapi med tikagrelor, dvs. uten ASA, sammenlignet med videre DAPT.

TWILIGHT-COMPLEX-studien er en substudie på 2342 pasienter som fikk utført kompleks PCI (J Am Coll Cardiol 2020; 75: 2414-2424). De utgjorde 33 % av totalpopulasjonen i hovedstudien. Disse pasientene måtte ha minst ett av følgende karakteristika: 3 behandlede kar, ≥ 3 behandlede lesjoner, total stentlengde > 60 mm, bifurkasjonsbehandling med 2 stenter, bruk av spesialutstyr for å fjerne kalsifisert aterosklerose, behandling av venstre hovedstamme, et arteriegraft eller et venegraft eller behandling av en kronisk total okklusjon. Gjennomsnittsalder var ca. 65 år, og 23 % var kvinner. 1/3 var ikke hvite. Nær 2/3 hadde akutt koronarsyndrom.

Konklusjonen var at monoterapi-gruppen hadde mindre blødninger uten økning i iskemiske hendelser. Blødninger av type BARC 2,3 og 5 var hhv. 4,2 % og 7,7 %, (HR 0,54, 95 % KI 0,38-0,76). Det var ikke signifikant forskjell i død, hjerteinfarkt eller hjerneslag: 3,8 % mot 4,9 (HR 0,77; 95 % KI 0,52-1,15) eller stenttromboser. Effekten var beskrevet som konsistent når det gjelder de ulike komponentene av definisjonen av kompleks PCI. De tok bl.a. forbehold om at konklusjonen ikke er generaliserbar til alle pasienter pga. inklusjonskriteriene og eksklusjonskriteriene i studien. Opprinnelig randomisering var ikke stratifisert mht. status som kompleks PCI, og det var ikke beregnet styrke til full endepunktsvurdering.

Om disse funnene kan generaliseres til behandling med klopidoogrel eller prasugrel, er uvisst.

Resultatene fra TWILIGHT-studien gjelder også diabetikere

En annen protokoll-spesifisert substudie av TWILIGHT ble også presentert: The TWILIGHT-DM Study. Dominick J. Angiolillo fra USA presenterte disse dataene.

2520 av de inkluderte pasientene i TWILIGHT-studien brukte medikasjon for diabetes mellitus, hvorav ca. $\frac{1}{4}$ insulin. Alder blant disse diabetikerne var gjennomsnittlig 65 år, 62 % hadde akutt koronarsyndrom og 68 % flerkarsykdom. I hovedsak var resultatene tilsvarende dem man fant i hovedstudien. Det vil si at funn mht. klinisk relevant blødning og iskemiske hendelser var konsistente blant pasienter med og uten diabetes. I begge gruppene så man numerisk færre blødninger og iskemiske hendelser med tikagrelor i monoterapi etter de første 3 månedene med DAPT. Resultatene støtter en strategi som reduserer blødningsfaren uten noe signal om økt antall iskemiske hendelser, selv blant høyrisikopasienter som diabetikere. Men de påpekte igjen at strategien ikke direkte kan overføres til bruk av andre P2Y₁₂-inhibitorer.

Overlevelsesgevinst ved å bruke arteria radialisgraft fremfor venegraft ved aortokoronar bypasskirurgi ved langtidsoppfølging

Mario F. L. Gaudino fra New York, USA, presenterte denne post-hoc-studien. Han refererte at «The Radial Artery Database International Alliance (RADIAL)» viste, gjennom en metaanalyse av fem randomiserte studier, at bruk av radialisgraft ga reduksjon i kardiale hendelser, men ikke økt overlevelse etter 5 år. Dagens foredragsholder mente studien hadde for liten statistisk styrke og var påvirket av nye inngrep som dels var drevet av angiografikontroller som var pålagt etter protokoll.

I den aktuelle studien hadde de nå fått studieteamene til å følge opp så mange som mulig av disse pasienter etter i gjennomsnitt 10 år. Det var 91 % oppfølging i minst 10 år. Det inkluderte 942 av de opprinnelige 1036 pasientene. Gjennom-

snittsalder ble oppgitt å være 67 år, 70 % var menn.

Det primære endepunktet var sammensatt av død, hjerteinfarkt og ny revaskularisering. Hasardratio for det primære endepunktet var 0,73 (95 % KI 0,61-0,88, $p < 0,001$). Det sekundære endepunktet var død og hjerteinfarkt. Hasardratio her var 0,77 (95 % KI 0,63-0,94, $p = 0,01$). Død alene var ikke et prespesifisert endepunkt. Det var likevel analysert, og HR var 0,73 (95 % KI 0,57-0,93, $p = 0,01$). Det var én positiv interaksjon, der menn syntes å profitere mindre på radialisgraft enn kvinner ($p = 0,03$). Mulige forklaringer på dette hypotesegenererende funnet kunne være generelt dårligere venekvalitet og/eller mer størrelsesforskjell mellom vene og koronararterie på kvinner.

Gaudino konkluderte med at 10 års oppfølging viste lavere risiko for kardiovaskulære hendelser og død ved bruk av radialisgraft fremfor venegraft og at dette var den første rapporten om overlevelsesgevinst ved aortokoronar bypassoperasjon med flere arteriegraft, basert på randomiserte pasienter.

Ekstra lang oppfølging av hovedstammestemose-behandling i PRECOMBAT-studien viser forskjell, vesentlig i senere revaskulariseringsbehov

Det er fortsatt begrenset med data for langtidsoppfølging, ut over 5 år, for sammenligning mellom PCI og bypasskirurgi ved revaskulariserende koronarbehandling som inkluderer venstre hovedstamme. Noen data taler for økende nytte av kirurgi ved lang tids oppfølging.

Duk-Woo Park fra Seoul, Sør-Korea, presenterte ekstra lang oppfølging av PRECOMBAT-studien (Extended Follow Up of PRECOMBAT). 600 pasienter ble opprinnelig randomisert til kirurgi eller PCI fra 2004 til 2009 i 13 sykehus i Sør-Korea. De ble etter protokollen primært fulgt opp i 5 år, dvs. som planlagt.

Nå hadde man utvidet oppfølging til 10 år. Det var 96 % komplett oppfølging.

Gjennomsnittlig alder ved inklusjon var 62 år. 77 % var menn, 30 % diabetikere. De fleste hadde flerkarsykdom, og gjennomsnittlig Syntax-score var 25. Om lag 2/3 hadde hovedstammestemose som affiserte bifurkasjonen mellom LAD og Cx. Det ble i snitt brukt 60 mm stent og anlagt 2,7 graft. Intravaskulær ultralyd ble benyttet som PCI-rettleder i 91 % av prosedyrene. Flertallet av de opererte fikk «off pump»-kirurgi. 94 % av de opererte fikk IMA-graft. Full revaskularisering ble oppnådd hos nær 70 % i begge grupper. Forekomsten av det primære endepunktet som var sammensatt av død, hjerteinfarkt, hjerneslag eller iskemidrevet ny revaskularisering av karet (TVR) var 29,8 % etter PCI og 24,7 % etter kirurgi. Hasardratio ble da 1,25 (95 % KI 0,93-1,69), dvs. det var en trend i favør av kirurgi, men den var ikke signifikant. Hasardratio (Cox' proporsjonal-hasardsmodell) for død, hjerteinfarkt og hjerneslag ble oppgitt til 1,00 (men hendelser 18,2 % mot 17,5 %). TVR var 16,1 % mot 8,0 % (HR 1,98, 95 % KI 1,21-3,21), dvs. den største forskjellen mellom gruppene lå her, med 8 prosentpoeng forskjell mht. ny revaskulariseringsprosedyre.

Foredragsholderen konkluderte med at pga. få pasienter og hendelser hadde studien ikke statistisk styrke til å oppdage klinisk betydningsfulle forskjeller i endepunkter. Resultatene bør derfor ses på som hypotesegenererende. Studien var basert på førstegenerasjons medikamentstent (Cypher-stent), så studieresultatene bør bekreftes eller avkreftes gjennom lengre oppfølging av nyere studier som EXCEL og NOBLE. Det fremkom også at det var mer overkryssing fra kirurgi til PCI enn motsatt, og analysen var foretatt etter studieprotokollen/randomiseringen. I diskusjonen sa Park at de også hadde undersøkt i henhold til hvilken behandling pasienten faktisk fikk. Disse resultatene skal da tolkes mer forsiktig, fordi det lettere oppstår ubalanse mellom gruppene i pasientkarakteristika. Denne «as treated»-analysen viste bedre resultat for kirurgi mht. det sammensatte primære endepunktet, men også det vesentlig drevet av mindre behov for ny revaskulariseringsprosedyre. Det var fortsatt ingen signifikant forskjell i død, hjerteinfarkt eller hjerneslag.

VOYAGER PAD-studien: rivaroxaban i tillegg til acetylsalisylsyre med positiv effekt etter intervensjon for iskemi i underekstremiteter

En sekundær analyse av den store COM-PASS-studien (n > 27 000) tydet på at lav dose rivaroxaban, 2,5 mg x 2, var en god behandling for pasienter med perifer arteriell sykdom. Basert på disse resultatene godkjente USAs Food and Drug Administration i 2018 denne dosen på toppen av ASA for å unngå alvorlige kardiovaskulære hendelser både blant pasienter med koronarsykdom og med perifer karsykdom.

Nå ble en studie med samme behandlingsregime på en spesiell gruppe pasienter med perifer karsykdom presentert, VOYAGER PAD. 6564 pasienter ble randomisert til ASA alene eller kombinert med lav dose rivaroxaban etter revaskulariserende inngrep pga. iskemi i benet. De hadde enten gjennomgått ballongdilatasjon eller kirurgi. Dette utgjør en pasientgruppe med spesielt høy risiko for senere kardiovaskulære hendelser, og studier med annen tilleggsbehandling, som klopidogrel eller warfarin, har ikke vist positivt resultat, ble det referert. Fra tidligere studier er det anslått at ca. 30 % av pasienter med slik perifer karsykdom også har signifikant koronarsykdom.

Etter 3 år var det mindre forekomst med dobbeltbehandlingen av det primære samleendepunktet akutt iskemi i underekstremitet, amputasjon, hjerteinfarkt, iskemisk hjerneslag eller kardiovaskulær død: 17,3 % mot 19,9 % ved ASA alene (HR 0,85, 95 % KI, 0,76-0,96; p=0,009). Det ble beregnet at antall personer som måtte behandles i 3 år for å unngå en slik hendelse, var 39. Ikke uventet var det noe mer blødninger, men det nådde ikke signifikant nivå for alvorlige TIMI-blødninger (2,7 % mot 1,9 %, p = 0,07).

Ved sekundær analyse fant man at den dominerende forskjellen i iskemiske hendelser var på opptreden av akutt iskemi i benet. Det var kun en beskjeden ikke-signifikant forskjell i hjerneslag og hjerteinfarkt, men studien var ikke designet for statistisk styrke mht. slike enkelt hendelser. Det var

ingen numerisk positiv effekt på hverken kardiovaskulær død eller total dødelighet.

Det syntes enighet i panelet at nettopp kort tid etter et invasivt inngrep ville være et gunstig tidspunkt å introdusere pasientene for slik kombinasjonsbehandling, som syntes aller mest effektiv de første 6 månedene, men også ble vurdert som gunstig på sikt (N Engl J Med 2020; 382: 1994-2004).

Rivarokasaban reduserer vaskulære hendelser etter revaskulariserende inngrep i underekstremitetene – positive langtidsdata både med og uten forbigående klopidogrel-bruk

William R. Hiat, Colorado, USA, presenterte studien, som var en substudie av den store VOYAGER PAD-studien referert over. Han påpekte at retningslinjene gir følgende anbefalinger for DAPT etter intervensjon for perifer arteriesykdom:

- anbefaling klasse 2b, evidensnivå C fra AHA/ACC for uttalelsen: «DAPT may be reasonable to reduce the risk of limb-related events after lower extremity revascularization» og
- anbefaling klasse 2a, evidensnivå C fra ESC: «DAPT is recommended for 1 month after intervention».

Dette baseres altså vesentlig på ekspertvurdering, ikke tung evidens.

Man utførte her en studie på 6564 pasienter med symptomgivende arteriosklerose i beina. De gjennomgikk perifer revaskulariserende inngrep. Alle fikk 100 mg ASA, klopidogrel ble gitt ut fra behandlende leges vurdering. Pasientene ble randomisert til placebo eller rivaroxaban 2,5 mg to ganger daglig. Pasientene ble stratifisert etter kirurgisk eller endovaskulær revaskularisering og ut fra klopidogrelbruk. Klopidogrelbruk var altså ikke selvstendig randomisert. Foreleser mente det ville vanskeliggjøre gjennomføringen av studien. Siden det var basert på behandlende leges vurdering, var ikke gruppene med og uten klopidogrel helt like. Blant dem som fikk klopidogrel

hadde de fleste gjennomgått endovaskulær behandling. 50 % av pasientene i hovedstudien sto på klopidogrel ved randomisering. Flertallet fikk ikke klopidogrel mer enn i 1 måned, men noen vesentlig lenger, noe som ga 31 dagers median behandlingstid med klopidogrel. Pasientene fikk median oppfølgingstid på 28 måneder.

Kaplan Meyer-estimat av det primære sammensatte endepunktet (akutt iskemi i benet, større amputasjon pga. vaskulær sykdom, hjerteinfarkt, iskemisk hjerneslag eller kardiovaskulær død) var etter 3 år 19,9 % i placebogruppen og 17,3 % i rivaroksabangruppen, som beskrevet i forrige referat (HR 0,85, 95 % KI 0,76-0,96, $p = 0,009$). Det var ingen holdepunkter for at det var noen interaksjon mellom effekt av rivaroksaban og klopidogrelbruk ($p = 0,92$), dvs. mht. det primære endepunktet var rivaroksaban nyttig uansett. Det eneste sekundære endepunktet som tenderte lett og ikke-signifikant i negativ retning ved rivaroksaban-bruk var total dødelighet, både med og uten klopidogrel.

Foredragsholder påpekte at selv om alvorlige blødninger med rivaroksabanbruk bare økte med en faktor på 1,3 til 1,5 enten pasienten brukte klopidogrel eller ikke, så var det mer blødning med trippelterapi, spesielt hvis klopidogrel ble gitt ut over 1 måned. Han mente derfor til forsiktighet mht. dette.

Hiat mente primærbehandlingen nå etter slike inngrep skulle være ASA og rivaroksaban, hvis klopidogrel skulle brukes i tillegg, burde det være «så kort som mulig», pga. økt blødningsrisiko.

Færre blødninger hos TAVI-pasienter på antikoagulasjon uten tillegg av klopidogrel (POPULAR TAVI Cohort B-studien)

Vincent J. Nijenhuis fra Nederland presenterte denne studien.

326 TAVI-pasienter med indikasjon for oral antikoagulasjon ble randomisert til oral antikoagulasjon alene eller tillegg av klopidogrel i 3 måneder etter TAVI. Ca. 75 % sto på vitamin K-antagonist og ca. 25 % på en av de direkte orale antikoagula-

sjonsmidlene. Alle fikk ufraksjonert heparin under prosedyren med gjennomsnittlig ACT på 287 sekunder. Pasientene hadde gjennomsnittsalder på 81 år. 45 % var kvinner, og prosedyren ble utført transfemoralt hos ca. 86 %. Ca. 95 % hadde atrieflimmer. Studien ble gjennomført på 17 sykehus i Nederland, Belgia, Luxembourg og Tsjekia. Det ble gitt råd om å kontinuere oral antikoagulasjon. For dem på behandling med vitamin K-antagonist var rådet å sikte INR på ca. 2 ved prosedyren, men endelig avgjørelse om vedvarende eller forbigående utsatt oral antikoagulasjonsbehandling ble tatt av ansvarlig lege.

Det var færre vaskulære komplikasjoner blant pasienter med bare antikoagulasjon: 12,7 % mot 22,4 %. Det primære endepunktet, blødninger etter 12 måneder, forekom blant 21,7 % og 34,6 % (relativ risiko 0,66, $p = 0,011$). De fleste blødningene var på innstikkstedet for TAVI. Mesteparten av blødningsepisodene var mindre alvorlige og forekom den første uken.

Et sekundært endepunkt var sammensatt av kardiovaskulær død, iskemisk hjerneslag og hjerteinfarkt. Også her var det numerisk færre (ikke signifikant) i gruppen uten tillegg av klopidogrel, noe som var noe vanskelig å forklare. Man må huske at studien ikke er spesielt stor.

Foredragsholderen konkluderte med at oral antikoagulasjon alene medførte redusert forekomst av blødninger, inkludert alvorlige livstruende blødninger, og ingen økning av trombotiske hendelser.

Tidligere i år ble det publisert en større studie med et litt annet design, der pasienter med indikasjon for antikoagulasjon etter TAVI fikk vanlig DAPT eller antikoagulasjonsmidlet rivaroksaban 10 mg (mindre dose enn vanlig) pluss ASA de første 3 månedene. Denne studien ble stoppet tidlig, etter inklusjon av 1644 pasienter, fordi det var hyppigere forekomst av død, tromboemboliske komplikasjoner og blødninger i rivaroksaban-gruppen.

Gode kortidsresultater for TAVI med selvekspanderende klaffeprotese ved stenotisk bikuspid aortaklaff

Basel Ramlawi fra Virginia, USA, presenterte studien der aortastenosepasienter med bikuspid klaff gjennomgikk TAVI med en av Medtronic Evolute supraannulære selvekspanderende klaffeprotoser (omtrent likt fordelt mellom Evolute R og Evolute Pro). De er velkjent til bruk i stenotiske trikuspide klaffer.

Pasienter med bikuspid aortaklaffer har gjerne vært ekskludert fra tidligere TAVI-studier. Det skyldes bekymringer mht. asymmetrisk kalsifikasjoner, elliptisk form, potensiell ufullstendig klaffeekspansjon, tekniske forhold etc. Det er også usikkerhet om man best skal foreta størrelsemåling mht. valg av klaffestørrelse annulært eller supraannulært. Ramlawi påpekte at det tidligere ikke har vært foretatt noen prospektive studier på lavrisikopasienter (her forventet < 3 % 30-dagersmortalitet) med stenotisk bikuspid aortaklaff.

Dette var en multisenterstudie fra høyvolumsentre i USA. CT ble benyttet til å bekrefte at klaffen var bikuspid. Det ble anbefalt størrelseevaluering av annulus og predilatation med ballong før innsetting av protese. Blant eksklusjonskriteriene var alder under 60 år. Blant 222 screenede fikk 148 gjennomført TAVI i studien. Gjennomsnittlig var alder 78 år. 52 % var menn.

Etter 30 dager var det ett dødsfall og ett invalidiserende hjerneslag (begge 0,7 %). Det var 3,3 % mindre alvorlige hjerneslag og bare 1,3 % alvorlige vaskulære komplikasjoner. 14,7 % trengte å få innlagt pacemaker. Det var ett tilfelle av koronarobstruksjon. «Device success» var 95,3 %. Det var ingen moderat eller alvorlig aortainsuffisiens og god hemodynamikk i klaffene. Bikuspide klaffer type 1 etter Sievers-klassifiseringen (med én rafe (identifiserbar «søm» der åpning mellom to klaffeseil normalt ville vært), som er den vanligste varianten), hadde samme gode resultat hemodynamisk som type 0 (uten rafe, bare 13 pasienter i studien)), men hyppigere forekomst av mild aortainsuffisiens.

Det var altså gode resultater etter kort oppfølging i denne ikke-randomiserte studien der valg av klaffestørrelse var basert på annulusstørrelsen. Oppfølgingen vil gå over 10 år. Det ble kommentert at kirurgi ga mindre pacemakerbehov, mindre mild lekkasje og ville kunne være å foretrekke hvis ikke pasientens preferanser og komorbiditet pekte i retning TAVI for en relativt ung lavrisikopasient.

En relativt stor TAVI-studie fra Storbritannia bekrefter de gode resultatene fra mer selektive studier

The United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation (UK TAVI) studien ble presentert av William D. Toff fra Leicester, Storbritannia. Studien skulle gi kunnskap om klinisk effekt og kostands-/nytte-forhold av TAVI versus aortaklaffkirurgi ved alvorlig symptomgivende aortastenose. Den var sponset av *UK National Institute for Health Research*. Det var derfor et videre utvalg av TAVI-klaffer representert, men hovedtyngden av pasienter, ca. 57 %, fikk en variant av Sapiens-klaff fra Edwards Lifesciences, mens ca. 25 % fikk en Medtronic klaff (CoreValve, Evolute/Evolute R/Evolute Pro). Det var ingen estimert risikogrense for inklusjon, men begge behandlingsmulighetene skulle vurderes som akseptable alternativ. Alder skulle være minst 80 år eller over 70 år hvis de ble vurdert å ha intermedier eller høy kirurgisk risiko, vurdert av det multidisiplinære teamet. Det primære endepunktet var totalmortalitet etter 1 år. 34 sentra i Storbritannia deltok i denne randomiserte studien.

Foredragsholderen konkluderte med at for pasienter 70 år eller eldre, med økt kirurgisk risiko pga. alder eller komorbiditet, var TAVI ikke underlegen kirurgi mht. totaldødelighet etter 1 år (4,6 % ved TAVI, 6,6 % ved kirurgi, $p = 0,23$). TAVI var forbundet med høysignifikant (alle sammenligninger under: $p < 0,001$) mindre alvorlig blødning (6,3 % mot 17,1 %), men økt risiko for vaskulære komplikasjoner (4,8 % mot 1,3 %), pacemakerimplantasjoner (12,2 % mot 6,6 %) og mild aortainsuffisiens (38,3 % mot 11,7 %). TAVI var også forbundet med kortere hospitaliseringsperiode og raskere

bedring i funksjonsklasse og livskvalitet. Lenger oppfølgingstid trengs og pågår for å bekrefte klinisk nytte og holdbarhet av klaffene for å gi bedre kunnskapsgrunnlag, spesielt blant yngre pasienter.

Foredragsholderen mente de her hadde bekreftet resultatene fra studier med mer selekterte pasienter og klaffeutvalg, i en mer representativ «real world»-populasjon og med et videre utvalg av klaffepoteser. Alle sentra som utfører TAVI i Storbritannia deltok.

Gode resultater for TAVI etter to års oppfølging blant pasienter uten høy risiko i PARTNER 3-studien

Michael J. Mack fra Chicago, USA, presenterte denne studien.

Opprinnelig ble 1000 lavrisikopasienter randomisert til TAVI med Sapiens 3-klaffen eller kirurgisk innsatt bioprotese i PARTNER 3-studien. STS-score skulle være under 4, men også 4 representerer betydelig høyere risiko enn gjennomsnittspasienten behandlet for aortastenose. Det primære endepunktet var sammensatt av totalmortalitet, hjerneslag og kardiovaskulær rehospitalisering etter 1 år. TAVI kom bedre ut med 8,5 % opptreden av det primære endepunktet, mot 15,6 % ved kirurgi ($p < 0,001$).

Av dem som fikk gjennomført prosedyren var det 96,5 % som kunne følges opp etter 2 år. Ved studiestart var gjennomsnittlig alder 73 år, KMI 30 kg/m² og over 2/3 var menn.

Mellom det første og det andre året var det noe mer død og hjerneslag blant TAVI-pasientene. Men totalt etter 2 år var forekomsten av det primære endepunktet fortsatt vesentlig lavere blant TAVI-pasientene, 11,3 % mot 17,4 % ($p = 0,007$). Dødelighet var ikke signifikant lavere, 2,4 % mot 3,2 % ($p = 0,47$). Forekomsten av hjerneslag var ikke forskjellig, 2,4 % mot 3,6 %, ($p=0,28$), mens rehospitalisering var lavere, 8,5 % mot 12,5 % ($p = 0,046$). Av signifikante forskjeller på sekundære endepunkter etter 2 år var det langt færre tilfeller av atrieflimmer (som er vanlig postoperativt), hyppigere venstre grenblokk og hyppigere klaffetrombose (2,6 % mot 0,7 % etter

VARC 2-definisjonen som foredragsholder kan overestimere forekomsten, $p = 0,02$ her – men de fant ikke forskjell når den nyere VARC 3-definisjon ble brukt).

Apiksaban var ikke underlegen subkutan daltaparin i behandling av kreftassosiert venøs tromboembolisme i Carvaggio-studien

Flere retningslinjer anbefaler lavmolekylært heparin som antikoagulasjonsbehandling for kreftpasienter som får påvist venøs tromboembolisme. Nylig er også edoksaban lagt til som anbefaling. Det ble under presentasjonen sagt at man har ment at den kliniske nytte av slike direkte nye orale antikoagulantia er hemmet av økt blødningsrisiko i forhold til lavmolekylært heparin, spesielt gastrointestinalt.

Man utførte her en multinasjonal, randomisert, åpen, ikke-underlegenhetsstudie på 1170 pasienter med en kreftdiagnose som hadde gjennomgått dyp venetrombose eller lungeemboli (N Engl J Med 2020; 382: 1599-607). 80 % av disse hendelsene hadde vært symptomatiske. Gjennomsnittsalder var 67 år, og det var omtrent like mange menn som kvinner. Ca. 45 % hadde bare hatt dyp ventetrombose (DVT), mens overhalvparten hadde hatt lungeemboli. 2/3 hadde lokalavansert eller metastatisk kreft, og over 60 % var under kreftbehandling ved studiestart. Under 72 timer etter at DVT/lungeemboli var objektivt påvist ble pasientene randomisert. Apiksaban-gruppen fikk først 10 mg to ganger daglig i 7 dager, så 5 mg to ganger daglig. Det ble sagt at dosereduksjon av apiksaban ikke ble tillatt. Kreatininclearance skulle ikke være under 30 ml/minutt, og annen blodplatehemmer (klopidogrel, prasugrel eller tikagrelor) enn lavdose ASA var eksklusjonskriterium. Det skulle ikke være påvist primær eller metastatisk hjernetumor eller akutt leukemi.

Daltaparin-gruppen fikk 200 IU/kg (maksimum 18 000 IU/dag) subkutan én gang daglig i 30 dager, så 150 IU/kg én gang daglig de resterende 5 månedene. Antikoagulasjonsbehandlingen kunne bli midlertidig stoppet hvis blodplattetallet falt under 50

000/mm³ eller det oppsto andre tilstander som ga økt blødningsfare, inkludert kirurgi, invasive prosedyrer eller fall i nyrefunksjonen. Det ble også tillatt justering i daltaparindosen så dette skulle harmonere med ulike nasjonale godkjenninger for bruk. Pasientene ble fulgt i 6 måneder.

Resultatene ble presentert av Giancarlo Agnelli fra Italia. Ny venøs tromboemboli ble påvist hos 5,6 % i apiksaban-gruppen mot 7,9 % i daltaparin-gruppen (HR 0,63, 95 % KI 0,37-1,07), $p < 0,001$ for ikke-underlegenhet og 0,08 for overlegenhet). Alvorlig blødning forekom blant 3,8 % mot 4,0 % (ns). Man konkluderte med at oral apiksaban ikke var underlegen subkutan daltaparin for behandling av kreftassosiert venøs tromboembolisme og at det ikke var noen økt risiko for alvorlig blødning, heller ikke gastrointestinale (1,9 % mot 1,7 %). Det siste utvider pasientpopulasjonen som kan behandles med direkte orale antikoagulasjonsmidler. I forhold til selve kreftbehandlingen ble det påpekt at lavmolekylært heparin vil kunne gi mindre problemer med medikamentinteraksjoner.

Rivaroksaban bedre enn enoksaparin etter begrensede ortopediske inngrep på underekstremitetene i PRONOMOS-studien

Formålet med studien var å sammenligne rivaroksaban med enoksaparin for DVT-profylakse etter begrenset ortopediske inngrep som krevde postoperativ immobilisering. Om slike pasienter trenger profylakse er diskutabelt. Flere retningslinjer sier fordeler må veies mot ulemper for den enkelte pasient, der en må legge vekt på ekstra risikofaktorer. Foredragsholder viste en metaanalyse som talte for profylakse også ved mindre omfattende ortopedisk kirurgi.

I PRONOMOS-studien ble 3604 pasienter randomisert ved 200 behandlingssteder i 10 land etter ikke stor ortopedisk kirurgi på underekstremitet der en planla immobilisering en periode etterpå (N Engl J Med 2020; 382: 1916-25). Pasientene ble randomisert til 10 mg rivaroksaban daglig og placeboinjeksjon eller enoksaparin

4000 IU subkutan daglig og placebotablett. Første dose ble gitt tidligst 8 timer etter inngrepet.

Gjennomsnittsalder var 41 år, og 2/3 var menn. De fleste ble antikoagulasjonsbehandlet 2 uker - 1 måned, ca. 1/3 ble behandlet 1-2 måneder, veldig få lenger. Litt over halvparten hadde enten fått behandling for ligamentruptur i kneet eller ankelfraktur. Det ble foretatt screening for proksimal DVT ved avsluttet immobilisering ved å bruke ultralydundersøkelse med kompresjon. En del symptomatiske venetromboser ble diagnostisert på et senere tidspunkt. Studien ble avsluttet før planlagt pga. treg rekruttering

Effektendepunktet, venøs tromboembolisme, forekom hos 0,2 % i rivaroksabangruppen versus 1,1 % med enoksaparin. Litt over halvparten av DVT-ene var symptomatiske ($p < 0,001$ for ikke-underlegenhet og 0,01 for overlegenhet). Sikkerhetsendepunktet, alvorlig og ikke-alvorlig, men klinisk relevant blødning, forekom hos 1,1 % og 1,0 % (ns).

Foredragsholder, Nadia Rosencher fra Frankrike, konkluderte derfor at rivaroksaban kan erstatte lavmolekylært heparin for forebyggelse av DVT ved postoperativt redusert mobilitet etter moderate og mindre ortopediske inngrep.

SPYRAL HTN-OFF med Pivotal-studien: Renal denerveringsbehandling senker blodtrykket hos umedisinerte hypertonicere

I klinisk praksis har lenge renal denervering som behandling av hypertensjon ligger temmelig død etter initial entusiasme etterfulgt av negative studier. Men forskning og videreutvikling av metoden pågår stadig.

Michael Böhm fra Hamburg, Tyskland, presenterte denne multinasjonale studien som omfattet 44 sentra (Lancet 2020; 395: 1444-1451). 331 pasienter ble randomisert til omfattende renal denervering eller sham-prosedyre. Gjennomsnittsalder var 52 år, og 65 % var menn. Systolisk kontor-blodtrykk var i snitt 163/102 mm Hg, og 24-timersblodtrykk var 151/98 mm Hg ved inklusjon.

Til denervering benyttet man en multielektrode med flere kontaktpunkter, opptil 4 elektroder kunne abladere samtidig. I gjennomsnitt ble 2,2 hovednyrearterier behandlet 18 steder og 5,8 grenarier behandlet 29 steder. Katetertid var 60 minutter, og det var oppgitt 100 % prosedyresuksess, ingen prosedyrerelaterte negative hendelser, heller ingen alarmerende tendens til overhyppighet av senere hendelser i behandlingsgruppen. 200 ml kontrast ble brukt (og 70 ml i sham-gruppen).

Etter 3 måneder var forskjellen mellom gruppene i kontortrykk 6,6 mm Hg systolisk, 4,4 mm Hg diastolisk og på 24-timersmåling hhv. 4 mm Hg og 3,1 mm Hg. Forskjellen var klart signifikante. Foredragsholderen sa at de måtte starte medikasjon i gruppene etter 3 måneder pga. sikkerhetsaspektet. Han mente imidlertid at andre studier har vist videre fall i blodtrykk over lenger tid, så det er for tidlig å vurdere hvor mye medikasjon pasienten kan slippe på sikt.

Foredragsholderen konkluderte med at studien viste at kateterbasert renal denervering var overlegen shamprosedyren mht. å trygt redusere blodtrykk hos umedisinerte hypertonicere. En ny studie, SPYRAL HTN-ON MED, inkluderer nå pasienter.

Studien ble kommentert av en annen ekspert. Simplicity 3-studien, publisert i 2014, randomiserte 505 hypertonicere til denervering eller sham-prosedyre. Studien viste numerisk noe lavere blodtrykk i denervingsgruppen, men reduksjonen i denne studien var mindre enn i den som nå var presentert, og ikke statistisk signifikant. Han mente at det var stor grad av manglende teknisk suksess i Simplicity 3-studien, opptil 75 % fikk ikke fullstendig denervering bilateralt, operatørene var ikke erfarne, pasienter med isolert systolisk hypertensjon ble inkludert (der han mente behandlingen ikke har effekt) og det var ujevn medikasjon. Han mente at alle disse faktorene var tatt hånd om i denne studien og at de relativt gode resultatene skyldes dette.

Natriumnitritt øker ikke overlevelsen gitt ved hjertestans utenfor sykehus

Foredragsholderen, Francis Kim fra Seattle, USA, innledet med å påpeke at det var lav overlevelse ved resuscitering etter hjertestans utenfor sykehus, bare ca. 20 %. I dyreforsøk er mortaliteten nær halvert ved å gi natriumnitritt (NaNO_2) under resusciteringen. Så vidt jeg skjønner var tanken at stoffet har positiv effekt fordi det kan begrense frie oksygenradikaler og deres celledoksiske skadevirkninger.

1492 pasienter med hjertestans i Seattle-området ble randomisert til placebo, 45 mg eller 60 mg natriumnitritt-injeksjon av ambulanspersonell/akutt-tjenesten. Gjennomsnittsalder var tidlig i sekstiårene, og 2/3 var menn. Omtrent en av fem hadde ventrikkelflimmer, ca. 90 % fikk hjertestans for ambulansetjenesten kom til stedet og 40 % hadde ikke bevitnet hjertestans. Gjennomsnittlig var ambulanspersonell på plass 6 minutter etter telefonmottak, og randomiseringen ble foretatt 22 minutter etter første telefonkontakt.

Ca. 55 % fikk tilbake spontan sirkulasjon. 635 pasienter «overlevde» frem til hospitalisering, dvs. ca. 40 % i alle tre grupper. Dette var det primære endepunktet i studien. Hos dem som initialt hadde hatt ventrikkelflimmer, var tallet 70 %, uten gruppeforskjell. Det var heller ingen betydningsfull forskjell i det sekundære endepunktet, overlevelse til utskriving.

Iskemi uten obstruktiv koronarsykdom (Ischemia with No Obstructive Coronary Artery Disease - INOCA) – ingen korrelasjon mellom endring av iskemi ved stresstesting og endring av symptomer etter ett år i CIAO-studien

Harmony Reynolds presenterte en tilleggsstudie til den store ISCHEMIA-studien der 5757 pasienter fikk utført koronar CT-angiografi. I den opprinnelige store studien ble invasiv og konservativ behandling sammen-

lignet hos pasienter med obstruktiv koronarsykdom. Studien var sponset av National Heart, Lung, and Blood Institute.

Mulige årsaker til iskemi hos INOCA-pasienter kan være epikardial eller mikrovaskulære spasmer eller redusert koronar gjennomblødningsreserve. Pasienter med tilstanden ble angitt å belaste helsevesenet med tilsvarende utgifter som dem med signifikant obstruktiv koronarsykdom, og tilstanden er forbundet med økt risiko for alvorlige koronare hendelser. Vedvarende symptomer og positive funn ved stresstesting er risikomarkører for alvorlige hendelser. Man vet imidlertid ikke om iskemi er den eneste årsaken til angina-symptomer for denne gruppen.

I denne «tvillingstudien»/sidestudien til ISCHEMIA-studien inkluderte man pasientene uten signifikant koronarsykdom som også hadde fått gjennomført stressekkokardiografi med positive funn mht. iskemi. Man endte opp med kun 187 inkluderte pasienter som ble fulgt opp ett år. 71 % hadde brystmerter, men kun 50 % hadde typisk angina. INOCA-pasientene hadde like uttalt iskemi ved stressekkokardiografi ved studiestart som pasientene som fikk påvist signifikant koronarsykdom.

66 % var kvinner, mot 26 % i den sammenlignende populasjonen med signifikant koronarsykdom fra hovedstudien.

Hva fant man etter ett år? Til tross for lite endringer i anginamedikasjon ble 39 % bedre av sin anginaplayer i løpet av dette året. Etter ett år var stressekkokardiografifunnet normalisert hos 50 % og uendret eller verre hos 45 % (ukjent hvor de siste 5 % ble av). Det var *ingen* korrelasjon mellom endringene i iskemi og symptomer etter et år.

Som mulige forklaringer ble det anført at INOCA kan ha dynamiske årsaker som endres over tid (spasme og mikrovaskulær sykdom) og at patogenesen bak anginaplayerne er komplekse. Det kan dreie seg om endringer i aktivitetsnivå, mentalt stress, påvirkning av det autonome nervesystem, smertefølsomhet og oksygentransporterende kapasitet.

Som studiebegrensninger ble det anført at det ikke var utført noen invasiv testing for mikrovaskulær sykdom eller spasme (og dette er anbefalt ved sviktende respons på medikasjon), man kunne ikke utelukke falsk positiv stressekkokardiografi eller falsk negativ CT, pasienter med uakseptable anginaplayer var ekskludert og pasientene trengte ikke ha klassisk angina – bare iskemisuspekte symptomer, og medikasjonen var ikke spesifisert.