

# HEART FAILURE 2012

Erik Øie, Medisinsk avdeling, Diakonhjemmet sykehus

Den årlige Heart Failure-kongressen som arrangeres av Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, ble i år avviklet i Beograd 19. - 22. mai. Årets kongressby var et spennende møte med Serbias hovedstad som ligger der elven Sava møter Donau. Byen som har over 1,2 millioner innbyggere, bærer fortsatt en del preg av å ha vært bombet 40 ganger og av å ha vært en del av det noe fattige kommunistiske Øst-Europa, og kongressbygget bar også preg av dette. Men byen hadde sin sjarm, prisene var lave og været var stort sett strålende.

Kongressen hadde som vanlig flere typer sesjoner, bl. a. hovedsesjoner, symposier, firmasponsete satelittsymposier i tillegg til poster-sesjoner. Hovedfokus på årets kongress var behandling av hjertesvikt med integrering av farmakologi og teknologi. Temaer som ble dekket, var bl.a. hjertesvikt og co-morbiditeter, utdanning og retningslinjer, *devices* og teknologi, siste oppdateringer samt basalforskning.

Her presenteres studiene fra *Late Breaking Trials* der en av studiene var den norske LEAF-studien fra Oslo universitetssykehus, Ullevål.

## Late Breaking Trials

**Findings from SHIFT trial - Ivabradine improves clinical outcomes in patients with chronic systolic heart failure taking background treatment with aldosterone antagonists**

Presentert av M. Komajda, Paris, Frankrike

I SHIFT-studien undersøkte man effekten av *If*-hemmeren ivabradin, som affiserer sinusknuten og senker hjertefrekvensen, hos pasienter med moderat til alvorlig hjertesvikt med venstre ventrikkels ejectivesjonsfraksjon (EF)  $\leq 35\%$ , hjertefrekvens  $\geq 70$  slag per minutt og som fikk optimal hjertesviktmedisinering. Det primære endepunktet kardiovaskulær død og hospitalisering pga. hjertesvikt ble redusert med 18 % og mortalitet med 10 % i gruppen som ble randomisert til ivabradin sammenlignet med placebo (Swedberg et al. *Lancet* 376;875-885). Forekomsten av disse endepunktene er kjent å øke med økende hjertefrekvens (Böhm et al. *Lancet* 210).

I denne substudien evaluerte man effekten av ivabradin hos pasientene som ble behandlet med aldosteronantagonist og sammenlignet dette med effekten hos pasi-

entene som ikke fikk aldosteronantagonist. 61 % av pasientene i ivabradin gruppen og 59 % i placebogruppen sto på behandling med aldosteronantagonist, til sammen 3922 pasienter. Pasientene som sto på aldosteronantagonist, var i gjennomsnitt 3 år yngre, hadde lavere blodtrykk, hadde litt lavere EF og hadde i gjennomsnitt litt dårligere NYHA-funksjonsklasse. Signifikant flere i aldosteronantagonistgruppen sto også på behandling med digitalis og diuretika. Ellers var bakgrunnsbehandlingen med neurohormonantagonister lik.

Ivabradin senket hjertefrekvensen med 15 slag etter 1 måned og 14 slag etter 12 måneder. Det gikk litt dårligere med pasientene som ble behandlet med aldosteronantagonist, sannsynligvis pga. at de i gjennomsnitt var litt dårligere i utgangspunktet enn dem som ikke sto på slik behandling. Ivabradin førte til tilsvarende reduksjon i endepunktene uavhengig av om de sto på behandling med aldosteronantagonist eller ikke. Konklusjonen er derfor at behandling med ivabradin bør vurderes hos pasienter med hjertesvikt, redusert EF, sinusrytme og hjertefrekvens  $\geq 70$  slag per minutt, uavhengig av bakgrunnsbehandling med neurohormonantagonister, inkludert

aldosteronantagonist. Resultatene fra denne substudien støtter de nye ESC-retningslinjene der ivabradin anbefales som behandling hos hjertesviktpasienter i NYHA-funksjonsklasse II-IV med sinusrytme med hvilefrekvens  $\geq 70$  slag per minutt på trippel nevrohormonantagonist-behandling med betablokker, ACE-hemmer/angiotensin II-reseptorantagonist og aldosteronantagonist.

Svakheter med studien er at analysen ikke var prespesifisert. Nesten alle pasientene som fikk aldosteronantagonist, ble behandlet med spironolacton; kun 100 pasienter ble behandlet med eplerenon. Dette vil si at det er noe usikkert om resultatene i denne substudien også gjelder for eplerenon.

### **Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation: outcomes according to left ventricular systolic function and heart failure status in ARISTOTLE**

Presentert av J. J. V. McMurray, Glasgow, Storbritannia

Pasienter med hjertesvikt og atrieflimmer har dårligere prognose enn hjertesviktpasienter med sinusrytme. Venstre ventrikkeldysfunksjon og hjertesvikt fører til økt risiko for tromboembolisme. I ARISTOTLE sammenlignet man effekten av faktor Xa-hemmeren apixaban (2,5-) 5 mg x 2 med effekten til warfarin med INR-mål 2-3 hos 18.201 pasienter med atrieflimmer og  $\geq 1$  risikofaktorer for hjerneslag (Granger et al. N Engl J Med 2011). Hyppigheten av hjerneslag og systemisk embolisme ble redusert signifikant med 21 % og alvorlige blødninger med 31 % i gruppen som ble randomisert til apixaban. I denne substudien sammenlignet man hyppigheten av slag og systemisk embolisme, død og alvorlig blødning hos pasienter med venstre ventrikkel systolisk dysfunksjon, symptomatisk hjertesvikt og EF > 40 % (definert som hjertesvikt med preservert EF (HFPEF)) eller EF > 40 % og ingen hjertesviktsymptomer behandlet med apixaban og warfarin. 35 % i apixabangruppen og 36 % i warfarin gruppen i hovedstudien hadde redusert EF eller hjertesvikt.

Resultatene fra studien viste at pasienter med atrieflimmer og systolisk dysfunksjon av venstre ventrikkel eller HFPEF hadde dårligere prognose enn

pasienter uten hjertesvikt, hovedsakelig pga. økt dødelighet. I alle pasientgruppene gikk det bedre med dem som ble randomisert til behandling med apixaban enn til warfarin. Hjertesvikt påvirket ikke effekten av apixaban. Denne substudien støtter de nye retningslinjene fra ESC for antikoagulasjonsbehandling hos atrieflimmerpasienter der nyere trombin- og faktor Xa-hemmere anbefales fremfor behandling med orale vitamin K-antagonister.

### **The C-CURE multicenter randomized trial - cardiopoietic stem cell transplantation in heart failure**

Presentert av A. Terzic, Rochester, USA

I denne studien har man brukt 2. generasjons celleterapi der kardiopoietiske stamceller er blitt brukt i behandling av pasienter med hjertesvikt. Ved å bruke disse stamcellene introduserer man organspesifisering for å optimalisere den regenerative intervensjonen hos hjertesviktpasienter. Kardiopoietiske stamceller får man ved å høste benmargsceller, og fra disse cellene isolerer man mesenkymale stamceller. Disse cellene stimuleres med en cocktail med kardiogene vekstfaktorer som fører til at man får celleekspansjon av kardiopoietiske stamceller, sannsynligvis delvis ved at kardiogene transkripsjonsfaktorer kommer inn til cellekjernen. På denne måten trenger man ikke hjertevev for å isolere kardiopoietiske stamceller. Slike celler skal være like trygge å bruke i behandling som vanlige stamceller fra benmarg, mens effekten på kardial remodellering, kontraktilitet og symptombedring muligens er økt.

I denne studien ble disse stamcellene gitt til infarktpasienter med postinfarktsvikt i NYHA-funksjonsklasse II og III med EF 15 % -40 % ved endomyokardial injeksjon rundt infarktområdet ved hjelp av NOGA® kateterbasert elektromekanisk kartlegging. Etter denne celleterapien ble det funnet økning i EF og 6 minutters gangdistanse og reduksjon i venstre ventrikkels systoliske og diastoliske volum etter 6 måneder sammenlignet med kontrollgruppen. Det ble ikke sett alvorlige bivirkninger. Overraskende nok så man færre tilfeller av vedvarende ventrikkeltakykardi og ventrikkelflimmer i intervensjonsarmen (18 % vs. 38 %), men dette kan forklares med at det

var flere pasienter på antiarytmisk behandling i intervensjonsgruppen (20 % vs. 41 %).

Prinsippet med 2. generasjons celleterapi med å bruke kardiopoietiske stamceller virker logisk, og resultatene fra denne studien er lovende. Men man bør være litt ekstra kritiske til celleterapistudier med stamceller på bakgrunn av de motstridende resultater som er rapportert fra tidligere studier. Celleterapistudiene er også pga. de omfattende prosedyrene som ligger bak behandlingen, små i forhold til de store medikamentstudiene som vi kjenner fra andre hjertestudier, som har mye større statistisk styrke.

### **VitD - CHF Trial - An open-label, blinded-endpoint, randomized prospective trial investigating the effects of vitamin D administration on plasma renin activity in patients with stable chronic heart failure**

Presentert av R. A. De Boer, Groningen, Nederland

Vitamin D-mangel er veldig vanlig hos hjertesviktpasienter (Zittermann et al. *Heart Fail Rev* 2006;11:25-33), og i COACH-studien fant man at overlevelsen hos hjerteinfarktpasienter i NYHA-funksjonsklasse II-III med gjennomsnittlig EF på 30 % etter ca 1,5 års oppfølging sank fra 79 % hos pasienter med serumnivåer av vitamin D > 43,9 nmol/l til 71 % og 65 % hos pasienter med nivåer på hhv. 29,6-43,9 nmol/l og < 29,6 nmol/l (Lui et al. *Eur J Heart Fail* 2011;13:619-625). Anbefalte nivåer av vitamin D er > 75 nmol/l. Det er postulert at vitamin D påvirker myokard ved å hemme renin-angiotensinsystemet, ha antihypertrofiske effekter, regulere ekstracellulær matriks-omsetning, regulere kalsiumstrømninger og myokardial kontraktilitet, påvirke differensieringen og prolifereringen av kardiomyocytene samt påvirke de natriuretiske peptidene (Pilz et al. *Mol Nutr Food Res* 2010;54:1103-1113). I VitD - CHF-studien tok man utgangspunkt i at økende konsentrasjoner av 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> i økende grad hemmer plasma-reninaktivitet (Resnick et al. *Ann Intern Med* 1986;105:649-54), og at høye nivåer av plasmarenin er assosiert med økt dødelighet (Latini et al. *Eur Heart J* 2004;25:292-9).

Vitamin D får vi fra sollys-indusert vitamin D-produksjon i huden (80-90 %) eller via kosten (10-20 %). Hypotesen i denne studien var at tilførsel av syntetisk vitamin D vil redusere plasmareninaktiviteten hos hjertesviktpasienter. Studien hadde PROBE-design (Prospective Randomized Open label, Blinded Endpoint). Det ble inkludert pasienter med EF < 45 % som sto på behandling med enten ACE-hemmer eller angiotensin II-reseptorblokker, betablokker og eventuelt mineralokortikoidreseptor-antagonist. Pasienter som sto på reninhemmer eller som allerede fikk tilskudd av vitamin D eller som hadde hyperkalsemi eller eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ble ekskludert. Pasientene ble behandlet med 2000 IU med cholecalciferol (som er en inaktiv, ikke-hydroxyert form av vitamin D<sub>3</sub>, n=50) eller placebo (n=50) i 6 uker. Gjennomsnittlig serumnivåer av 25 (OH) vitamin D og 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamin D var ikke signifikant forskjellig mellom gruppene ved studiestart og økte signifikant i den aktivt behandlede gruppen (p<0,001) etter 3 og 6 ukers behandling. Videre var plasma reninaktivitet og -konsentrasjon som var de primære endepunktene, signifikant redusert i behandlingsgruppen, mens høysensitivitets-troponin-T, NT-proBNP, aldosteron og eGFR som var sekundære endepunkter, ikke var signifikant forskjellig mellom den aktivt behandlede gruppen og placebogruppen. Det ble ikke sett alvorlige bivirkninger, og det ble ikke registrert hyperkalsemi eller hyperfosfatemi hos noen av pasientene.

Begrensninger med studien er at den omfattet relativt få pasienter og at den var mekanistisk uten harde endepunkter. Prinsippet med å gi vitamin D er interessant, og teoretisk er det et taltalende behandlingsprinsipp. Studien bekreftet at vitamin D reduserer plasmareninaktiviteten. Men skuffende nok blir ofte lovende effekter av vitamintilskudd i mindre studier ikke bekreftet i store studier med harde endepunkter. Eksempelvis hadde personer i Womens's Health Initiative som fikk tilskudd av vitamin D, ikke mindre risiko for hjerteinfarkt eller hjerneslag (Hsia et al. *Circulation* 2007). Vi trenger derfor en større studie med harde endepunkter før tilskudd av vitamin D kan anbefales til hjertesviktpasienter.

## Eplerenone, potassium and renal safety in the *EMPHASIS-HF* trial - determinants and interactions with outcomes

Presentert av F. Zannad, Vandoeuvre Les Nancy, Frankrike.

Redusert nyrefunksjon og hyperkalemi er assosiert med dårligere prognose for pasientene. I *EMPHASIS-HF*-studien studerte man effekten av aldosteronantagonisten eplerenon titrert opp mot 50 mg x 1 vs. placebo hos hjertesviktpasienter i NYHA-funksjonsklasse II med EF  $\leq$  30 % eller EF 31 %-35 % hvis QRS-tid var  $>$  130 msec. Pasientene skulle stå på optimal hjertesviktmedikasjon med maksimal tålerbar dose med ACE-hemmer eller angiotensin II-reseptorblokker og betablokker. Pasienter med serum-kalium  $>$  5 mmol/l og nyresvikt med eGFR  $<$  30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ble ekskludert fra deltagelse i studien. Det primære endepunktet kardiovaskulær død eller hospitalisering pga. hjertesvikt ble signifikant redusert med 37 % i eplerenongruppen, mens mortalitet ble signifikant redusert med 24 %.

I denne subgruppeanalysen til *EMPHASIS-HF* fant man at eGFR ved studiestart og ikke serum-kalium predikerte utkomme i studien, og at økning av serum-kalium og ikke forverret nyresvikt i løpet av studien var assosiert med dårligere prognose. Hyp-pigheten av serum-kalium  $>$  5,5 mmol/l ble signifikant økt fra 7,2 % av pasientene i placebogruppen til 11,8 % i eplerenongruppen. Det var imidlertid ingen signifikant økning i antall pasienter med serum-kalium  $>$  6 mmol/l, som måtte slutte med behandlingen pga. hyperkalemi, som ble hospitalisert pga. hyperkalemi eller som ble hospitalisert pga. forverret nyresvikt. Dette vil si at den økte hyppigheten av episoder med hyperkalemi og forverret nyrefunksjon ikke var relatert til økning i rapporterte alvorlige hendelser. Nyten av behandling med eplerenon var uavhengig av eGFR ved studiestart, og forverret nyrefunksjon påvirket ikke den gunstige effekten som ble observert hos pasienter som ble randomisert til eplerenon.

Konklusjonen til studien blir at en bør gi behandling med eplerenon også til hjertesviktpasienter med mild til moderat

nyresvikt. Resultatene fra denne subgruppeanalysen støtter derfor de nye anbefalingene til ESC om hyppigere bruk av aldosteronantagonister. Men man bør huske på at resultater fra kliniske studier ikke nødvendigvis helt gjenspeiler situasjonen for uselekterte pasienter i klinisk praksis. Det er i alle fall viktig med regelmessig kontroll av hjertesviktpasienter som behandles med ACE-hemmer eller angiotensin II-reseptorblokker og aldosteronantagonist.

## Baseline heart rate and heart rate reduction by ivabradine is more important than background dose of a beta-blocker - findings from *SHIFT*

Presentert av K Swedberg, Göteborg, Sverige

Årsaken til den gunstige effekten som betablokkere har ved hjertesvikt, er ikke endelig klarlagt, men det er sett en assosiasjon mellom medikamentindusert reduksjon i hjertefrekvensen og gunstige effekter på mortalitet og morbiditet. Som nevnt over viste resultatene i *SHIFT*-studien at hjertefrekvensreduksjon med ivabradin i tillegg til betablokkerbehandling hos pasienter med hjertesvikt førte til reduksjon i kardiovaskulær død og hospitalisering pga. hjertesvikt samt reduksjon i mortalitet sammenlignet med placebo. Formålet med denne subgruppeanalysen var å kartlegge om betablokkerdosen ved randomiseringstidspunktet i *SHIFT* hadde betydning for studieresultatene.

89 % av pasientene i begge behandlingsgruppene sto på behandling med betablokker ved randomiseringstidspunktet. 56 % av pasientene i begge gruppene sto på minst 50 % av daglig måldose av betablokker ved randomiseringstidspunktet, mens 26 % i begge gruppene sto på daglig måldose. I denne subgruppeanalysen ble pasientene delt i 5 pasientkategorier ut i fra betablokkerstatus (ikke på betablokkerbehandling,  $<$  25 %, 25-49 %, 50-99 % og  $\geq$  100 % av daglig måldose ut i fra ESC-retningslinjene) og i 5 pasientkategorier ut i fra hjertefrekvens ved studiestart ( $<$  72, 72-74, 75-79, 80-86 og  $\geq$  87). Effekten av ivabradin vs. placebo i hver betablokker-kategori ble undersøkt med en tid-til-første-hendelse overlevelseanalyse (*Cox proportional hazards models*) med behandling som faktor, og det

ble justert for alder, EF, eGFR, NYHA funksjonsklasse, iskemisk etiologi og systolisk blodtrykk. Dette ble så repetert og justert for hjertefrekvens ved studiestart som en kontinuerlig variabel. Forskjeller mellom de 5 betablokker-kategoriene analysert med en generell test for heterogenitet og en test for trend ble justert for kjente interaksjoner mellom effekten til ivabradin og hjertefrekvens ved studiestart.

Resultatene fra denne subgruppeanalysen (Swedberg et al. J Am Coll Cardiol 2012) viser at test for heterogenitet og test for trend justert for hjertefrekvens ved studiestart og interaksjon mellom hjertefrekvens ved studiestart og randomisert behandling ikke var signifikante. Betablokkerdosen påvirket overraskende nok ikke hjertefrekvensreduksjonen, mens ivabradin gjorde det. Konklusjonen til *SHIFT* og denne subgruppeanalysen er at hvilepuls er en viktig modifiserbar risikofaktor ved hjertesvikt hos pasienter på anbefalt hjertesviktbehandling inkludert behandling med betablokker. Hos pasienter med hjertefrekvens  $\geq 70$  fører behandling med ivabradin til økt sjanse for klinisk gunstig effekt uavhengig av betablokkerdose. Størrelsen på hjertefrekvensreduksjonen med ivabradin ut over det som oppnås med betablokker er det som primært er avgjørende for den positive effekten til ivabradin. Det er mulig at det ikke er dosen med betablokker som er viktig, men at hjertefrekvensen reduseres i tilstrekkelig grad. Det man ennå ikke helt vet, er om det å legge til ivabradin er bedre enn å øke dosen med betablokker maksimalt hos pasienter med hjertesvikt. Ivabradin er imidlertid allerede kommet med som anbefalt behandling hos symptomatiske hjertesviktpasienter på optimal behandling med ACE-hemmer/angiotensin II-reseptorblokker, betablokker og aldosteronantagonist når hvilepuls er  $\geq 70$ , i den siste anbefalingen fra ESC. Problemet er at ivabradin ennå ikke er registrert for behandling av hjertesvikt i Norge.

## Hemodynamic and echocardiographic effects of human stresscopin in patients with heart failure - a randomized multicenter trial

Presentert av M. Gheorghiadu, Chicago, USA

Stresscopin er et peptid som tilhører *corticotropin-releasing factor*-familien. I denne fase 2a-studien var formålet å undersøke effekten til stresscopin på hemodynamikk og ekkokardiografiske parameter hos pasienter med hjertesvikt. Det er kjent at 5-10 % av pasientene som blir hospitalisert pga. hjertesvikt, har lavt minuttvolum og tegn på hypoperfusjon. Hypotesen var at dette ville bedres med behandling med stresscopin. Studien var en randomisert, dobbelt-blind, placebo-kontrollert, parallell-gruppe-studie. 62 pasienter ble inkludert i studien; 46 i intervensjonsgruppen og 16 i placebogruppen. Inklusjonskriterier var *cardiac index* (CI)  $\leq 2,5$  l/min/m<sup>2</sup> og PCWP  $\geq 20$  mmHg. Pasienter som hadde lavt minuttvolum og som trengte inotrop behandling, var ekskludert fra deltagelse i studien. Stresscopin ble gitt som infusjon over 60 minutter i dosene 5, 15, eller 30 ng/kg/min. Det ble funnet signifikant økning av det primære endepunktet CI avhengig av dose som ble gitt, mens det andre primære endepunktet PCWP ikke ble signifikant endret. Det var også en signifikant økning i slagvolum og reduksjon i perifer motstand. Resultatene er således lovende slik at en større fase 3-studie er aktuell. Et problem med denne studien var imidlertid inklusjon- og eksklusjonskriteriene. Kun totalt 62 pasienter ble randomisert fra hele 15 sentre i 5 land. Dette kan indikere at de fleste hjertesviktpasienter med lav CI og forhøyet PCWP ikke helt kan sammenlignes med de selekterte pasientene inkludert i denne studien.

## Treatment of functional mitral regurgitation by percutaneous annuloplasty - TITAN Trial

Presentert av D. Reuter, Kirkland, USA

Funksjonell mitralinsuffisiens (MI) er vanlig hos pasienter med hjertesvikt og er assosiert med økt dødelighet. Formålet med TITAN-studien var å kartlegge om percutan mitralannuloplastikk trygt og effektivt

kan reduserte funksjonell MI med positive effekter som revers remodelering og bedret funksjonskapasitet. Studien var en ikke-randomisert, ikke-blindet dobbeltarm-studie. Pasienter med iskemisk eller ikke-iskemisk kardiomyopati med moderat til alvorlig funksjonell MI ble inkludert i studien. Videre inklusjonskriterier var EF < 40 %, NYHA-funksjonsklasse II-IV, 6 minutters gangdistanse mellom 150-450 meter og at pasientene var stabile på hjertesviktmedisinering med ACE-hemmer eller angiotensin II-reseptorblokker, diuretika og betablokker i minst 3 måneder. Av 53 inkluderte pasienter fikk 36 pasienter implantert Carillon® Mitral Contour System™ i sinus coronarius. 9 av pasientene som ikke fikk implantert denne *devicen*, hadde for liten MI, mens 8 hadde endret koronar-flow, og disse pasientene fungerte som en sammenligningsgruppe.

Carillon-devicen er en lengdefiksert dobbelt-anker-implantat som i sinus coronarius lager traksjon av periannulært vev og dermed reduksjon av funksjonell MI. Fluoroskopi og ekkokardiografi brukes for å plassere devicen korrekt. Dødelighet etter 30 dager var 1,9 % og 22,6 % etter 12 måneder. Imidlertid ble ingen av disse dødsfallene relatert til devicen. Det ble registrert 3,8 % hjerteinfarkt etter 12 måneder, men heller ikke disse hendelsene ble relatert til implantert device. Det ble ikke sett hjerteperforasjon, embolisering av device eller kirurgi relatert til innsatt device. I motsetning til det som ble sett hos sammenligningsgruppen, ble lekkasjevolum signifikant redusert fra  $34,5 \pm 11,5$  ml til  $17,4 \pm 12,4$  ml etter 12 måneder. Det var en parallell reduksjon i venstre ventrikkels diastoliske og systoliske volum som tegn på revers remodelering, mens sammenligningsgruppen hadde progresjon av dilatasjonen av venstre ventrikkel. 6 minutters gangdistanse ble også signifikant forbedret i behandlingsgruppen med  $102,5 \pm 164$  meter etter 12 måneder og  $131,9 \pm 80$  meter etter 24 måneder. Resultatene fra studien ble samtidig publisert i *European Journal of Heart Failure* (Siminiak et al. Eur J Heart Fail 2012;14:913-38).

Disse resultatene er veldig lovende med en betydelig revers remodelering og funksjonsforbedring samtidig som at komplikasjonsraten ved implantasjon av devicen var lik null. Til sammenligning er det

for pasienter med nedsatt EF rapportert 30 dagers mortalitet ved mitralklaffplastikk på 5,5 %, og ved bruk av perkutan MitraClip-device er det rapportert 15 % alvorlige hendelser etter 30 dager. Denne studien er imidlertid liten, og data vedrørende harde endepunkter mangler. Studien var ikke blindet, og pasientene var ikke randomisert. Vi trenger derfor en større blindet og randomisert placebokontrollert studie der implantasjon av Carillon® Mitral Contour System™ blir sammenlignet med en medisinsk behandlet kontrollgruppe.

### **A double-blind, randomized, parallel, placebo controlled study examining the effect of cross-linked polyelectrolyte (CLP) in heart failure patients with chronic kidney disease - SORBENT CTST-21**

Presentert av M. R. Costanzo, Naperville, USA

Væskeopphopning er årsaken til 90 % av hjertesvikthospitaliseringene (Adams et al. Am Heart J 2005). Diuretika bedrer raskt symptomene, men det er usikkerhet rundt effekt og sikkerhet. CLP som er et acrylisk polyelektrolytt, absorberer elektrolytter og vann i gastrointestinaltractus og fører til eliminasjon via fæces. CLP administreres per oralt, er en superabsorberende polymer som ikke metaboliseres eller absorberes og som binder kationer og vann. I denne studien evaluerte man effekten av behandling med CLP på serum-kalium og parametre på overvæsking i tillegg til at tolerabiliteten til CLP-behandling ble kartlagt. SORBENT CTST-21 var en dobbelt-blindet, placebokontrollert parallellgruppe-studie utført i Armenia, Georgia og Moldova. 113 pasienter ble inkludert, og 87 fullførte studien. Pasientene ble behandlet med 15 g CLP + 25 mg spironolacton eller placebo + 25 mg spironolacton i 8 uker gitt som 15 kapsler 2 ganger daglig. Inklusjonskriterier var NYHA-funksjonsklasse III-IV, NT proBNP > 1000 pg/ml, nylig hospitalisert pga. væskeopphopning og minst 2 tegn på væskeopphopning (vena jugularisstuvning > 8 cm, perifere ødemer eller ascites, lungestuvning på røntgen eller knatrelyder over lungene). I tillegg måtte pasientene ha kronisk nyresvikt i stadium 3 eller 4 med eGFR 15-60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, serum-kalium



4,3-5,1 mEq/l og indikasjon for å starte aldosteronantagonistbehandling.

Studieresultatene som parallelt ble publisert i *European Journal of Heart Failure* (Costanzo et al. Eur J Heart Fail 2012;14:922-30. Epub 2012 May 21) viste en klinisk betydningsfull bedring når det gjaldt vektreduksjon, NYHA-funksjonsklasse, dyspné, 6 minutters gangdistanse og livskvalitet. Det ble ikke funnet klinisk relevante forskjeller i endring av elektrolytter, men en økning i gastrointestinal bivirkninger. Det var 4 dødsfall, og alle var i gruppen som ble behandlet med CLP. Imidlertid ble ingen av dødsfallene relatert til behandlingen.

Dette er igjen en lovende studie der resultatene bør bekrefte i en større studie. En hovedinnvending er at ønsket dose med CLP gjør at hele 30 kapsler må tas daglig. Videre bør kartlegging av sikkerhet være et hovedfokus siden alle de 4 dødsfallene som ble registrert, var i pasientgruppen som ble randomisert til behandling med CLP.

### **RAS-antagonists in HFPEF - Renin-angiotensin system antagonists are associated with reduced mortality in heart failure with preserved ejection fraction - a prospective propensity score-matched cohort study**

Presentert av L. H. Lund, Stockholm, Sverige

Hjertesvikt med preservert EF (HFPEF) er rapportert å være like vanlig og å ha like stor dødelighet som hjertesvikt med redusert EF. Renin-angiotensin-systemet (RAS) spiller en viktig rolle ved remodelering av myokard med utvikling av hypertrofi og fibrose som sees ved hjertesvikt med redusert EF, men også ved hjertesvikt med preservert EF. Hemming av RAS er en hjørnestein i behandlingen av systolisk hjertesvikt. Til nå har imidlertid hemming av RAS i randomiserte studier med pasienter med HFPEF ikke vist reduksjon i primære endepunkter som kardiovaskulær død eller hospitalisering pga. hjertesvikt (*CHARM-Preserved, Lancet* 2003), død eller hjertesvikhospitalisering (*PEP-CHF, Eur Heart J* 2006) eller død eller hospitalisering pga. kardiovaskulære årsaker (*I-PRESERVE, N Engl J Med* 2008). Det har imidlertid vært trender i enkelte endepunkter som har blitt

oppfattet av noen som tegn på mulig positive effekter, og det er reist spørsmål om studiene til nå ikke har hatt statistisk styrke til å kunne påvise effekter på harde endepunkter. Hypotesen bak denne studien var at RAS-antagonister kan redusere totalmortalitet i en bred ikke-selektert populasjon av pasienter med HFPEF.

Det ble i denne studien brukt registerdata fra RiksSvikt som er det nasjonale hjertesviktregisteret i Sverige. Ut fra 41.791 registreringer av forskjellige pasienter med hjertesvikt i perioden 2000-2011 var det 16.216 pasienter som hadde EF  $\geq$  40 %. Av disse pasientene sto 12.543 på behandling med RAS-antagonist og 3.673 var uten slik behandling. Alle disse pasientene ble matchet med en populasjon på 6.658 der 3.329 sto på RAS-blokkerende behandling. I HFPEF-gruppen var pasientene som ble behandlet med RAS-antagonist (75 % med ACE-hemmere, 25 % med angiotensin II-reseptorblokker og 2 % med både ACE-hemmer og angiotensin II-reseptorblokker), yngre og litt friskere enn dem som ikke fikk slik behandling. I den matchete befolkningen var det ikke slik forskjell der begge gruppene lignet mest på HFPEF-pasientene som ikke fikk RAS-hemmende behandling.

Resultatene fra denne studien viser at behandling med RAS-antagonist førte til signifikant redusert dødelighet etter 1 år i HFPEF-populasjonen på 52 %. I den matchete kohorten ble det funnet signifikant 9 % lavere dødelighet i gruppen som sto på RAS-antagonist. Hvis man justerte HFPEF-populasjonen med *propensity score*, ble reduksjonen i dødelighet kun 10 %.

Man kan spørre seg hvorfor man finner effekt på dødelighet i denne studien, men ikke i tidligere randomiserte studier. Svaret kan være at pasientene i det svenske hjertesviktregisteret er eldre, sykere og ikke-selekterte i forhold til pasientene i tidligere randomiserte studier. Det var mellom 8 og 12 % endepunkter etter 1 år i *CHARM-Preserved*, *PEP-CHF* og *I-PRESERVE*, i forhold til 23-28 % i denne registerstudien som kan bety at denne studien i motsetning til de andre studiene hadde stor nok statistisk styrke til å påvise gunstig effekt. Svakheten med denne studien er selvfølgelig at dette er en ikke-randomisert registerstudie og at vi derfor trenger en stor randomisert studie

med nok styrke for endelig å konkludere om RAS-hemming har gunstige effekter hos pasienter med HFPEF. Man kan også stille spørsmålsteget ved om pasienter med EF mellom 40 og 50 % har preservert EF. De fleste vil vel anse dette som pasienter med en viss komponent av systolisk dysfunksjon, og man kan jo da tenke seg at den beskjedne gunstige effekten sett i denne studien skyldes effekter hos pasienter som likevel har en viss grad av systolisk dysfunksjon. Uansett tyder tidligere studier og denne studien på at effekten av RAS-blokade hos pasienter med HFPEF er mindre enn hos pasienter med systolisk hjertesvikt.

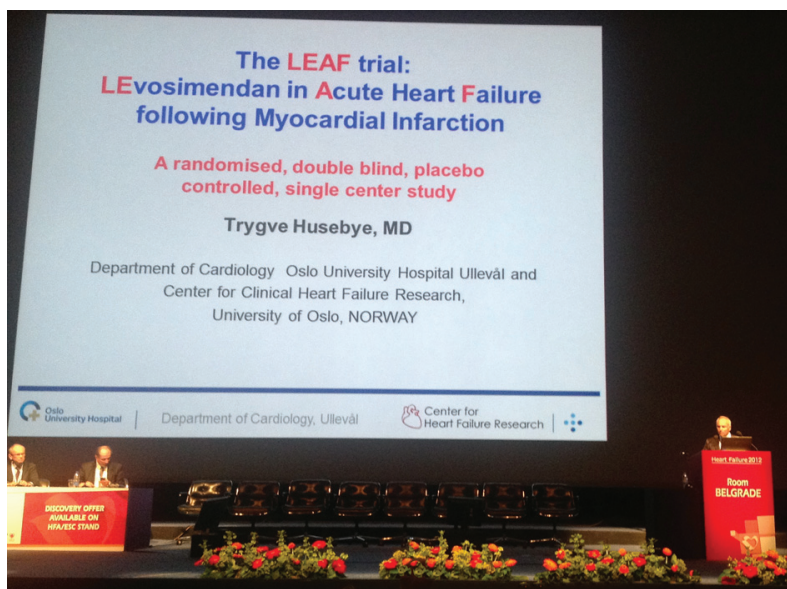
### **LEAF - levosimendan in acute heart failure following acute myocardial infarction Presentert av Trygve Husebye, Oslo, Norge**

Denne studien fra Oslo universitetssykehus (OUS), Ullevål, med Trygve Husebye som førsteforfatter og Geir Øystein Andersen som prosjektleder har undersøkt effekten og sikkerheten til det kalsiumsensitiviserende medikamentet levosimendan gitt som behandling til pasienter med akutt hjertesvikt. LEAF er en randomisert, dobbelt-blindet, placebokontrollert singelsenterstudie.

Levosimendan har en IIb, nivå B-anbefaling i retningslinjene til ESC for behandling av pasienter med akutt hjerte-

svikt som trenger inotrop behandling. Disse anbefalingene bygger på studier med relativt myke endepunkter, og studiene var stort sett ikke vært placebokontrollert. I denne studien ble 61 pasienter med symptomatisk hjertesvikt randomisert til levosimendan (12 µg/kg i 1 time og deretter 0,1 µg/kg i 24 timer) eller placebo innen 48 timer etter PCI-behandling for STEMI. Pasientene skulle ha dyspné og i tillegg lungestuvning/lungeødem, behov for CPAP eller behov for iv. diuretika eller oliguri. I tillegg skulle pasientene ha hypo- eller akinesi i minst 3 segmenter på ekkokardiografi. PCI-behandlede STEMI-pasienter med hjertesvikt har tidligere ikke vært undersøkt i placebokontrollerte studier der levosimendan er gitt som behandling. Hypotesen bak denne studien var at levosimendan motvirker myokardial *stunning* ved å bedre kontraktiliteten hos STEMI-pasienter med hjertesvikt.

Resultatene fra studien viser en signifikant bedring i det primære endepunktet *Wall Motion Score Index* fra studiestart til 5 dager etter oppstart med behandling i pasientgruppen som fikk levosimendan. Det ble ikke funnet effekt på proBNP eller bedring i en klinisk sammensatt score. Det var flere med hypotensjon i behandlingsgruppen, men få av disse pasientene trengte vasopressorbehandling. Stort sett var levosimendan godt tolerert, og det ble ikke sett økning





i hyppighet av arytmier. Det var få pasienter som døde, 1 i levosimendan-gruppen og 4 i placebogruppen, men forskjellen var ikke signifikant.

Denne studien er endelig en levosimendanstudie der pasientene er placebokontrollert og ikke sammenlignet med annen inotrop behandling som kan tenkes å være dårligere enn placebo på undersøkte endepunkter. Alle pasientene er inkludert og behandlet på et sykehus (OUS, Ullevål), og det er imponerende at en har klart å inkludere såpass mange pasienter med akutt hjertesvikt. Som single-senter-studier flest er også denne studien relativt liten, og den er ikke designet til å vise effekt på harde endepunkter som mortalitet og hospitalisering. Studien støtter imidlertid det inntrykket mange har om at levosimendan har gunstige effekter hos en del pasienter og gjør det således enklere å velge dette dyre medikamentet hos pasienter med hjertesvikt.

### Prevalence of high resting heart rate in the contemporary population of patients with systolic heart failure in real life - the results from *DATA-HELP*

Presentert av E. Jankowska, Warszawa, Polen

Høy hvilepuls er assosiert med økt risiko for hospitalisering og økt dødelighet. Formålet med denne studien var å kartlegge prevalensen av høy hvilepuls hos en uselektert befolkningsgruppe med systolisk hjertesvikt.  $EF \leq 45\%$  og sinusrytme var inklusjonskriterier. Av 5563 pasienter med  $EF \leq 45\%$  hadde 3652 sinusrytme. Hos 3620 var hvilepuls registrert. Gjennomsnittlig hvilepuls var  $75 \pm 13$  slag/minutt. 69% hadde hvilepuls  $\geq 70$  slag/minutt og 47%  $\geq 75$  slag/minutt. Hele 97% av pasientene ble behandlet med betablokker, men hele 45% av pasientene sto på en betablokerdose som var  $< 50\%$  av anbefalt dose. Overraskende nok ble det ikke funnet relasjon mellom hvilepuls og betablokerdose, men antall pasienter med hvilepuls

$\geq 70$  og  $75$  slag/minutt økte med økende NYHA-funksjonsklasse.

Denne studien viser enten at lav hvilepuls i seg selv er gunstig eller at dårlige hjertepasienter har en tilstand som fører til høyere hvilepuls. *SHIFT*-studien nevnt over viser som nevnt at ivabradin som senker hjertefrekvensen, har gunstige effekter på harde endepunkter hos hjertesvikt-pasienter med hjertefrekvens  $\geq 70$  slag/minutt og støtter derfor hypotesen om at lav hjertefrekvens i seg selv er gunstig hos hjertesvikt-pasienter. Ut i fra det høye antallet med hjertesvikt-pasienter i denne studien som hadde hvilepuls  $\geq$

70 slag/minutt til tross for at de sto på behandling med betablokker, kan dataene tyde på at mange hjertesvikt-pasienter er aktuelle for behandling med ivabradin - i hvert fall i de landene der medikamentet er registrert i motsetning til i Norge.

### *IMPRES* - imatinib in pulmonary arterial hypertension - a randomized efficacy study. Echocardiographic sub-study

Presentert av A. Shah, Boston, USA

Pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) er assosiert med betydelig morbiditet og mortalitet, særlig blant pasienter med dårlig funksjonskapasitet til tross for spesifikk behandling. Høyre ventrikkelsvikt reflektert med økt høyre atrietrykk, pulmonal vaskulær motstand (PVR) og lav *cardiac index*, er en viktig risikofaktor for økt dødelighet. Det er imidlertid begrenset med data når det gjelder effekten av medikamentell behandling som bedrer hemodynamikk og funksjonsstatus ved PAH, på ikke-invasive ekkokardiografiske parametre på kardial struktur og funksjon. I *IMPRES* studerte man effekten av imatinib som er et medikament som binder ATP-bindingssetet på tyrosinkinaser inkludert plate-derivert vekstfaktor (PDGF)-reseptor. Det er kjent at PDGF-aktivitet er assosiert med pulmonal vaskulær glatt muskelproliferasjon og -migrasjon



som antas å være en av mekanismene som bidrar til utvikling av PAH. Hemming av PDGF-aktivitet med imatinib hemmer pulmonal vaskulær remodellering, senker høyre ventrikkels systoliske trykk, hemmer høyre ventrikkelfunksjonen og reduserer dødeligheten i eksperimentelle modeller med dyr som har PAH.

Pasienter med gruppe 1 PAH med  $PVR \geq 800$  dyne- $\text{sek}\cdot\text{cm}^{-5}$ , i WHO funksjonsklasse II-IV, 6 minutters gangdistanse på 150-450 meter og som stod på minst 2 medikamenter mot PAH (endotelinreseptorantagonist, PDE5-hemmer, prostacyclinanalog) ble randomisert til imatinib 200 mg x 1 i 2 uker og deretter 400 mg x 1 i 22 uker (n=103) eller placebo (n=99). Primært endepunkt var endring i 6 minutters gangdistanse, mens sekundære endepunkter var endring i hemodynamikk og tid til klinisk forverring.

74 % av pasientene fullførte de 24 ukene med behandling; 69 i imatinib-gruppen og 81 i placebo-gruppen. Behandling med imatinib bedret signifikant 6 minutters gangdistanse i forhold til placebo (bedring på litt over 50 meter vs. litt under 20 meter) og i invasiv målt hemodynamikk. Det var ingen signifikant effekt på tid til klinisk forverring.

I denne ekkokardiografi-substudien så man på effekten av imatinib på trikuspidalannulus systolisk kontraksjonshastighet, trikuspidalannulus maksimale systoliske ekskursions (TAPSE), høyre ventrikkels Tei-indeks og høyre ventrikkels fraksjonale arealendring. Deltagelse i denne studien var frivillig, og alle studiesentra i hovedstudien fikk tilbud om å delta. 27 sentra i 8 land ønsket å delta, og 91 % av pasientene inkludert på disse stedene ble også inkludert i denne ekko-substudien. Alle sonografene gjennomgikk sentralisert opplæring og sertifisering som fulgte en standard prespesifisert studieprotokoll.

I denne studien til *IMPRES* ble det inkludert 39 pasienter i imatinib-gruppen og 35 pasienter i placebo-gruppen. Henholdsvis 31 og 28 pasienter gjennomførte 24 ukers behandling. Det ble funnet signifikant bedring i ekkokardiografiske parametre på høyre ventrikkelfunksjon parallelt med bedring i invasivt målte hemodynamiske parametre hos pasientene som ble behand-

let med imatinib. Det ble også funnet en bedring i ekkokardiografiske mål på venstre ventrikkeltørrelse og diastolisk funksjon i behandlingsgruppen. Konklusjonen blir derfor at imatinib-behandling har potensiale til å bedre hjertefunksjonen og spesielt høyre ventrikkelfunksjonen hos pasienter med PAH. Hvis flere og helst større studier med imatinib viser gunstige resultater ved PAH, vil dette medikamentet kunne bli et ytterligere behandlingsalternativ for pasienter med denne alvorlige sykdommen. Men som de fleste andre behandlingsstudier utført på pasienter med PAH, er også *IMPRES*-studien med denne ekkosubstudien en studie uten harde endepunkter. Fravær av studier med harde endepunkter vanskeliggjør beslutningen om hvilket kostbart medikament man skal bruke hos pasienter med PAH.

### **Effect of digoxin in high-risk chronic heart failure patients: a pre-specified subgroup analysis of the Digitalis Investigation Group (DIG) trial**

Presentert av M. Gheorghade, Chicago, USA

Digoxin ble godkjent av FDA for behandling av hjertesvikt i 1998 på bakgrunn av resultatene fra *PROVED*, *RADIANCE* og *DIG*. I retningslinjene til AHA/ACC og ESC for behandling av hjertesvikt har digoxin en klasse IIa-anbefaling. Bruk av digoxin i behandling av pasienter med hjertesvikt har imidlertid blitt redusert siste 10-år. I *DIG*-studien der 6800 pasienter med hjertesvikt og  $EF \leq 45$  % ble randomisert til behandling med digoxin eller placebo, fant man en signifikant reduksjon i hospitalisering pga. forverret hjertesvikt. I denne subgruppeanalysen fra *DIG*-studien undersøkte man effekten av digoxin etter 2 års behandling på totalmortalitet eller hospitalisering for alle grunner og på hjertesvikthospitalisering eller mortalitet pga. hjertesvikt hos høyrisikopasienter (n=4367) med enten NYHA-funksjonsklasse III eller IV (51 %),  $EF < 25$  % (52 %) eller hjerte/thorax-ratio  $> 55$  % (54 %). Dette var prespesifiserte subgrupper. De fleste pasientene fikk behandling med ACE-hemmer og diuretika, mens ca. halvparten av pasientene sto på behandling med digoxin før randomisering. Ingen pasienter sto på betablokker eller aldosteronantagonist siden *DIG*-studien ble

utført før disse medikamentene var anbefalt behandling ved hjertesvikt.

Resultatene fra denne substudien viser en signifikant reduksjon i totalmortalitet eller hospitalisering for alle grunner i alle de 3 gruppene som ble ansett å være høyrisikogrupper (hasardratio 0,84-0,88). Imidlertid ble dette endepunktet drevet primært av reduksjon i hospitalisering og ikke av reduksjon i totalmortalitet. Videre ble det funnet en signifikant og mer uttalt reduksjon i hjertesvikhospitalisering eller mortalitet pga. hjertesvikt i de samme 3 høyrisikogrupperne (hasardratio 0,61-0,65).

Disse dataene støtter bruk av digoxin ved systolisk hjertesvikt, særlig hos høyrisikopasienter for å oppnå symptomatisk bedring. I de europeiske retningslinjene har digoxin vært anbefalt kun hos pasienter som er i NYHA funksjonsklasse 3-4 til tross for annen optimal behandling med nevrohormonantagonister, og dette passer bra med resultatene fra denne studien. Det er imidlertid viktig å huske på at i hovedstudien ble det funnet positive effekter kun hos

gruppen med pasienter som hadde lavest konsentrasjon av serum-digoxin, noe som gjenspeiles i de norske anbefalingene om at serum-digoxin bør ligge mellom 0,3-1,6 ng/ml. Det kan således ikke utelukkes at hvis alle pasientene hadde fått lavdosebehandling med digoxin, kunne man sett signifikante effekter på mortalitet. En viktig begrensning med studien er at de inkluderte pasientene ikke sto på 2 av dagens dokumenterte medikamenter med effekt på harde endepunkter, nemlig aldosteronantagonist og ikke minst betablokker. På en annen siden kan det tenkes at resultatene i denne studien hadde vært bedre hvis pasientene sto på betablokker siden dette medikamentet kan redusere risikoen for ventrikulære takarytmier som kan utløses av digoxin, og særlig når digoxin var gitt i relativt høye doser. Det ideelle hadde derfor vært en ny stor randomisert studie der lavdose digoxin gis i tillegg til dagens anbefalte multinevrohormonblokkade med ACE-hemmer/angiotensin II-reseptorantagonist, betablokker og aldosteronantagonist.