HEART FAILURE 2024

Den årlige *Heart Failure*-kongressen som arrangeres av *Heart Failure Association of the European Society of Cardiology*, ble i år igjen avviklet i Portugals hovedstad Lisboa 11.-14. mai. Lisboa er en flott kongressby som ligger idyllisk til ved nordbredden av elva Tejo omtrent 15 km fra munningen der elven renner ut i Atlanterhavet. Byen er sjarmerende, ligger i kupert terreng og har ca. 550 000 innbyggere. Lisboa er alltid et hyggelig møte med en avslappet atmosfære. Byen kan minne litt om San Francisco med gule trikker til bakketoppene i sentrum og med den store broen Ponte 25 de Abril som går over til byen Almada på sørbredden av Tejo og som er inspirert av nettopp Golden Gate-broen i San Francisco for at den skal være mest mulig jordskjelvsikker.

Kongressen er verdens største hjertesviktkongress og hadde som vanlig flere typer sesjoner, bl.a. hovedsesjoner, *late-breaking science* inkludert åtte *late breaking clinical trials*-sesjoner, kliniske kasuistikker, debatter, symposier og firmasponsete satelittsymposier i tillegg til poster-sesjoner. Som vanlig var det en del norske deltakere, og det ble presentert et fåtall norske abstrakter.

Her presenteres en referater fra kongressen.

Peder L. Myhre, Erik Øie og Rune Mo, stedlige redaktører









Peder L. Myhre, Erik Øie og Rune Mo, stedlige redaktører

LATE BREAKING TRIALS

Kaspar Broch, Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Samira Lakhal-Littleton (Oxford, UK) snakket om hvordan jernnivåer i myokard øker raskt etter jerninfusjon på non-kanonisk måte (dvs. uavhengig av tradisjonell metabolisme). Dette betyr at jernnivået i hjertet kan nå toksiske nivåer ved repetert infusjon uten at dette reflekteres i tradisjonelle markører for jernstatus (f.eks. serum-ferritin).

MONITOR-HF substudy ble presentert av J. J. Brugts fra Rotterdam i Nederland. MONITOR-HF var en ikke-shamkontrollert studie med CardioMEMS pulmonalarterie-trykkmonitor. Hovedstudien var positive mtp. primærendepunkt som var forskjell i Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ). Nå ble subgruppeanalyse presentert. Det ble ikke funnet store forskjeller i resultatet avhengig av alder og kjønn, om pasientene hadde diabetes og atrieflimmer samt etiologisk bakgrunn for kardial resynkroniseringsterapi (iskemisk vs.non-iskemisk), mens yngre og pasienter uten diabetes så ut som de vant mest etter ett år mht. livskvalitet. Hjertesviktinnleggelser og død var uavhengig av subrupper.

REVOLUTION-HF-studien ble presentert av Lisa Anderson fra London i UK. Dette er en svensk registerstudie som har sett på nyoppdaget hjertesvikt i allmennpraksis basert på symptomer og tegn samt NT-proBNP. 5942 pasienter ble sammenlignet med 2048 matchede kontroller som var undersøkt av andre grunner enn hjertesvikt. 29 % fikk hjertesviktdiagnose i løpet av et år. Ventetid på ekkokardiografi var 40 dager. Diuretika ble økt ifm. indeksbesøket, men ikke hjertesviktmedikasjon. Opptil 20 % var døde ila. ett år avhengig av NT-proBNP-verdi.

Carolyn Lam (Singapore) la frem resultater fra MIRACLE, en fase 2b, randomisert studie der pasienter med hjertesvikt med alle ejeksjonsfraksjoner (EF) < 60 % i NYHA funksjonsklasse II-IV med estimert glomerulær filtrasjonsrate (eGFR) 30–60 ml/min/1,73 m^2) og proteinuri 30–3000 mg/g ble randomisert til behandling med balcinrenon, en mineralokortikoidreseptorhemmer/-«modulator» (AZD9977) og dapagliflozin eller placebo og dapagliflozin. Studien ble prematurt avsluttet pga. langsom rekruttering. 133 pasienter ble randomisert til ulike doser balcineron (15, 50 og 150 mg) eller til placebogruppen. Det var ingen signifikant bedring i albuminuri (primærendepunkt), men en tendens til økt kaliumnivå i balcinrenon-armene. Én pasient i den høyeste dosegruppen hadde kalium over 6 mmol/l. NT-proBNP var ikke forskjellig, mens aldosteron økte og blodtrykket falt litt. Milton Packer diskuterte studien. Han påpekte at *frykten* for hypokalemi er mer til hinder for bruk av aldosteronantagonister enn hypokalemi. Han påpekte også at balcinrenon er en partiell agonist, ikke en «modulator». BALANCED HF vil studere balcinrenon vs. placebo hos 4800 pasienter mtp. hjertesvikt og død.

James Udelson (Boston, USA) presenterte CARDINAL HF-studien som er en fase 2b-studie med den småmolekylære fosfodiesterase 9-inhibitoren CRD-740. Fosfodiesterase 9 hemmer effekten av natriuretiske peptider i hjertet. Primærendepunktene var tolerabilitet/sikkerhet og cGMP i plasma. Studien var randomisert og kontrollert med en dobbelarm placebogruppe vs. økende dose CRD-740 (20 vs. 40 pasienter). cGMP i plasma og urin økte mer i CRD-740-armen. KCCQ økte ikke-signifikant i CRD-740-armen. Det var ingen endring i NT-proBNP-nivåene eller ugunstige hendelser, og det var ingen sikker interaksjon med angiotensinreseptor-/neprilysininhibitor (ARNI). Allan Böhm fra Bratislava i Slovakia diskuterte studien. Han påpekte at han gjerne skulle ha sett effekt på hemodynamikk, men at scenen er satt for en fase 3-studie.

Aharon Abba (Haifa, Israel) la frem DEA-HF-studien. Denne studien så på diurese hos pasienter med kronisk hjertesvikt (vs. akutt hjertesvikt, som har vært studert tidligere). Målet med studien var å sammenligne iv. furosemid vs. furosemid +

metolazid vs. furosemid + acatazolamid hos pasienter med kronisk hjertesvikt i NYHA funksjonsklasse 2–4, stuvning og grei nyrefunksjon. Pasientpopulasjonen besto av 37 pasienter med gjennomsnittsalder 72 år. 60 % var menn, og gjennomsnittlig NT-proBNP 3500 ng/l. Studien var en overkrysningsstudie der alle pasientene ble randomisert til overkrysning til alle terapityper. Det var økt diurese og natriurese i tiazid-armen, mens dette ikke ble sett i acetazolamid-armen. Det var økt kreatinin i tiazid-armen. Kevin Damman (Groningen, Nederland) diskuterte studien. Han påpekte at den høye bakgrunnsbruken av loop-diuretika hemmet effekten av iv.-diuretika og spurte seg hvorfor kortvarig, høydose iv. loop-diuretika var «usual care».

Toshiyuki Nagai la frem en studie med ANP (carperitid) hos voksne pasienter med akutt hjertesvikt. Pasienter ble randomisert innen 6 timer til carperitid 0,02 µg/kg/time vs. placebo. Primærendepunktet var død/hjertesviktinnleggelse over 2 år. Studien ble avsluttet tidlig pga. langsom rekruttering. 247 pasienter på i gjennomsnitt 73 år der 60 % var menn med gjennomsnittlig EF på 40 % ble randomisert til carperitid eller placebo. Det var ingen effekt på død/hjertesviktinnleggelser. Lars Lund fra Stockholm i Sverige diskuterte studien. Han påpekte at det er en rekke negative studier med behandling med natriuretiske peptider ved hjertesvikt (ASCEND, TRUE AHF), men at konseptet ikke er dødt – men man må velge riktige pasienter (med stuvning og ikke for lavt blodtrykk) og ha adekvat statistisk styrke.

Javed Butler fra Atlanta i USA la frem en sekundærstudie av EMPACT MI-studien (empagliflozin gitt til pasienter med hjerteinfarkt med stuvning eller nyoppstått hjertesvikt). Primærendepunktet, kompositt av død og hjertesviktforverring, var nøytralt (relativ risiko 0,9). Det var flere hjertesviktinnleggelser i empagliflozingruppen, men ingen forskjell i dødelighet. I denne substudien så man på hjertesviktinnleggelse avhengig av om pasientene hadde diabetes eller ukjent status. Diabetikerne hadde oftere overvekt, var oftere kvinner og hadde oftere tidligere hatt et hjerteinfarkt. Pasientene med diabetes hadde dårligere prognose (høyere mortalitet og flere hjertesviktinnleggeser) enn ikke-diabetikerne. Det var ikke interaksjon med diabetesstatus mht. hvordan det gikk.

TITRATE-HF-studien ble lagt frem av JJ Brugts fra Rotterdam i nederland. Dette er en prospektiv observasjonsstudie der forskerne har registrert hjertesviktbehandling hos 4288 pasienter i Nederland. Kun ca. halvparten hadde mer enn 50 % av anbefalt dose for de enkelte medikamentgruppene. Det var store forskjeller mellom sykehusene. Til sammen var 44 % av pasientene på anbefalt kvadruppelterapi. Studien ble kommentert av Justin Ezekowitz fra Canada, som mistenkte at forholdene er enda dårligere utenfor Nederland.

TEAM-HF-studien ble lagt frem av Afertitia Spahillari fra USA. Pasienter med hjertesvikt og EF < 50 % ble henvist til sykepleier/farmasøyt etter diagnose for optimalisering av medikasjon. 114 pasienter ble innrullert og sammenlignet med en matchet kontrollgruppe i register. Primærendepunket var andelen pasienter uten kontraindikasjon som oppnådde kvadruppelterapi. Denne andelen var betydelig større enn hos kontrollpasientene. Det var ikke mange alvorlige hendelser. Konklusjonen var at strukturert poliklinisk oppfølging ga betydelig økt andel pasienter som oppnådde minst 50 % i alle fire kategorier hjertesviktmedisin.

Kevin Damman fra Nederland la frem en understudie av PUSH-AHF-studien, som i utgangspunktet sammenlignet om natriurese-styrt behandling ga mer diurese hos innlagte hjertesviktpasienter. Denne substudien viste at GFR falt forbigående i intervensjonsgruppen, men uten konsekvenser på sikt. Effekten av natriuresestyrt behandling var uavhengig av GFR før studiestart. Wilfried Mullens (Belgia) skrøt av studien og mente at studien viste at spot-natriuresemåling er en god strategi for å styre diuretisk behandling.

Marta Cobos Marcos la frem resultater fra SALT-HF-studien. I denne studien randomiserte man 167 pasienter med forverring av hjertesvikt pluss to tegn på stuvning tross 30 dagers høydose loop-diuretikumbehandling (80 mg furosemid) til hyperton saltvann og furosemid vs. bare furosemid. Primærendepunktet (diurese) var nøytralt. Det samme var natriurese og tidlig vekttap, mens det var større vekttap

i iv. saltvannsgruppen etter 7 dager. Det var imidlertid ingen effekt på biomarkører eller kliniske endepunkter.

Mark Petrie (Glasgow, UK) la frem NT-proBNP-data fra STEP-HFpEF-programmet med til sammen 1145 pasienter. Det var 30 hjertesviktrelaterte hendelser i placebogruppen og 8 (!) i semaglutid-gruppen. NT-proBNP falt med 18 % i begge studier (diabetikere/ikke-diabetikere). Pasientene med høyest NT-proBNP vant mest på behandlingen mht. KCCQ.

Mikhail Kosiborod fra USA la frem *baseline*-data fra REALIZE-K-studien inkluderte pasienter med hjertesvikt med redusert EF (HFrEF) og enten høy kaliumverdi og eGFR > 30 ml/min/1,73m^2 eller risiko for å utvikle hyperkalemi. Ca. 350 pasienter gikk inn i en åpen innrulleringsfase, og de 200 som fikk normalisert kalium på behandling med natriumzirkoniumsyklosilikat, gikk inn i en blindet fase der primærendepunktet var normokalemi (3,5 – 5 mmol/l) på behandling med en mineralkortikoidreseptorantagonsit uten «rescue therapy». Det var 92 pasienter i hyperkalemigruppen og mer enn 200 i «risikogruppen». Karakteristika ved studiestart var karakterisert av høyere alder, mer nyresvikt og bedre ARNI-behandling enn i andre HFrEF-studier. Guiseppe Rosano (UK) viste at de fleste som slutter på renin-angiotensin-aldosetron-hemmende behandling (76 %) ikke begynner igjen med slik behandling senere.

Stephan Anker la frem design og baseline-data fra RESHAPE-HF2-studien der 506 pasienter er randomisert til Mitraclip® eller standardbehandling (ikke sham). Pasientene har god bakgrunnsbehandling. Endepunktet er endret fra mortalitet og hjertesviktinnleggelser til tre statistisk likeverdige endepunkter: mortalitet, hjertesviktinnleggelser og endring i livskvalitet målt ved KCCQ. John Teerlink (USA) kritiserte dette kombinerte endepunktet. Studien vil anses «positiv» ved en p-verdi for ett av endepunktene på < 0,0167, hvilket vil si at livskvalitetsfunnet kan drive utfallet – noe som ikke et godt endepunkt i en åpen studie som er spesielt utsatt for placeboeffekt.

Hereditære transtyretin-amyloidose

Det er stadig stor interesse rundt kardial amyloidose, men i motsetning til i fjor, da NI006-studien ble presentert på Heart Failure i Praha, var det ingen store nyheter i år. I et satellitsymposium sponset av Alnylam snakket Olga Azevedo fra Portugal om hereditære transtyretin-amyloidose (hATTR)-profiler i klinisk praksis. Det er avdekket mer enn 130 TTR genvarianter. Pasienter med V30M-varianten debuterer 78 % med nevropati. I HHAOS-registeret (3016 pasienter med hATTR) har bare 16 % en hovedsakelig kardial fenotype. Mange som er levertransplantert, får progresjon av (nå villtype) ATTR-kardiomyopati i etterkant.

Marianna Fontana (London, UK) snakket om tegn til progresjon hos hATTR-pasienter. Hun vektla behovet for tidlig diagnose. Behandlingsstudiene viser at tapt tid (i placeboarmen) ikke «tas igjen» når pasientene får *open-label*-behandling etter studieavslutning. Det er ingen enighet om hvordan oppfølging av sykdomsprogresjon skal gjøres. SHINE er et akronym for *survey*, *heart*, *increase*, *neurological* og *evidence*, og skal veilede oppfølging. «Heart» inkluderer ekkokardiografi og EKG, «Increase» gjelder vektøkning over 3 kg, «neurological» dekker nevrologisk oppfølging (Stage D?) og «evidence» står for 30 % økning i NT-proBNP og utvikling av proteinuri.

Pablo Garcia-Pavia (Madrid, Spania) snakket om det kommende utvalget av sykdomsmodifiserende medikamenter. Vi har allerede to TTR-stabiliserende medikamenter (tafamidis og acoramidis), I tillegg finnes mRNA-inhibitorer som patisiran og vutisiran, Vutisiran ga 88 % reduksjon i sirkulerende TTR i HELIOS A-studien. Dette var uavhengig av alder, kjønn og arvelig/ikke-arvelig ATTR-kardiomyopati. NT-proBNP forble stabil. Scintigrammene hos 50 pasienter viste reduksjon av tracer-opptak i vutisiran-armen (kvantitativ måling), 50 % gikk minst en Perugini-grad ned, mens 7 % økte.

Early pre-discharge phase and guidelines implementation

Sesjonen ble ledet av Javed Butler, Atlanta, USA og Carla Plyman, London, UK. JJV McMurrey fra Glasgow, UK, snakket om "the conundrum of HF hospitalisations in the modern era". Han begynte med å definer hva en hjertesviktinnleggelse er: Det kan være en innleggelse pga. hjertesvikt eller med hjertesvikt. De fleste som legges inn gjør det pga. stuvning uten tegn til hypoperfusjon. Hjertesvikt er årsak til like mange innleggelser som koronarsykdom og hjerneslag til sammen. Det er stor forskjell mellom land mht. antall innelggelser – dels pga. ulike definisjoner og dels pga. forskjeller i helsevesen. I India er f.eks. dødeligheten for hjertesvikt høy, mens andelen innleggelser er lav – sannsynligvis pga. dårlig helsevesen. Flere og flere legges inn med hjertesvikt med preservert EF (HFpEF): I USA er flertallet av innleggelser hos pasienter med LVEF > 40 %. Det er stor variasjon mht. retningslinjeanbefalt medikamentell behandling mellom sykehus i både USA og UK.

Jernmetabolisme ved hjertesvikt

De siste årene har det kommet en rekke grensesignifikante studier med hensyn til effekten av intravenøs jernbehandling ved hjertesvikt hos pasienter med redusert EF. FAIR-HF-studien (N Engl J Med 2009; 361: 2436–2448) og CONFIRM HF (Eur Heart J 2015; 36: 657–68) viste signifikante effekter på symptombedring, funksjonskapasitet og livskvalitet, mens AFFIRM-AHF (Lancet 2020; 396: 1895–1904), IRONMAN og HEART FID (N Engl J Med 2023; 389: 975–986) ikke oppnådde prespesifisert statistisk signifikansnivå med hensyn til effekt på det kombinerte endepunktet død og hjertesviktinnleggelser og, i HEART-FIDs tilfelle, seks-minutters gangdistanse. Det er verd å merke seg at i IRONMAN, som var langt større enn FAIR HF og CONFIRM HF, var det ingen effekt av intravenøst jern på livskvalitet eller gangdistanse. Likevel har intravenøs jernbehandling en 1A-indikasjon i oppdaterte hjertesviktretningslinjer fra European Society of Cardiology (Eur Heart J 2023; 44: 3627–3639).

Intravenøs jernbehandling har ikke vært systematisk undersøkt hos pasienter med HFpEF. Det var derfor stor spenning knyttet til studien *Effect of iv iron in patients with heart failure with preserved ejection fraction* (FAIR HFpEF: NCT03074591). Stephan von Haehling fra Göttingen i Tyskland la frem resultatene av studien der pasienter med HFpEF i NYHA-klasse 2–3 ble randomisert til jernkarboksymaltose eller placebo. Studien var styrkeberegnet til 100 pasienter i hver gruppe. Det ble gitt 1000 mg jernkarboksymaltose ved studiestart, deretter påfylling avhengig av vekt og ferritinnivå. Til sammen ble 42 pasienter randomisert (!), og 8 pasienter fullførte ikke 26-ukers gangtest. Primært endepunkt 6 minutters gangtest økte likevel signifikant (!) i jerngruppen etter 26 uker, mens det ikke var signifikante forskjeller etter 12 uker og 52 uker. Livskvalitet var ikke forskjellig mellom gruppene. Det var ingen sikkerhets-problemer. Paul Kalra (Portsmouth, UK) diskuterte studien. Han påpekte svakhetene med det lave pasientantallet og at vi ikke vet hva som er den beste definisjonen på jernmangel. Hele forskjellen mellom gruppene så ut til å bli drevet av to pasienter i jerngruppen som nesten doblet gangdistansen, mens en pasient i placebogruppen halverte gangdistansen sin.

NURSE-LED DIURETIC TITRATION VIA POC URINARY SODIUM SENSOR IN ADHF: EASY-HF TRIAL

Kristian Berge, Hjertemedisinsk avdeling, Akershus universitetssykehus

Studiene PUSH-AHF og ENACHT-HF har tidligere lært oss at natriuresestyrt diurese ved akutt hjertesvikt signifikant øker både natriurese og diurese samt korter ned liggetid på sykehus uten å øke risikoen for forverring i nyrefunksjon eller andre uønskede hendelser. Til tross for at natriurese-styrt avvanning allerede er anbefalt i siste hjertesviktretningslinjer fra European Society of cardiology fra 2021 er det i praksis lite brukt, muligens grunnet arbeidsmengden det vil medføre å gjentakende måtte sende urinprøver til laboratorier for analyse av spot-natrium.

I EASY-HF har studiegruppen til Wilfried Mullens i Belgia testet en pragmatisk implementering av algoritmen fra PUSH-AHF. Studien ble presentert av Evelyne Meekers fra Genk i Belgia.

60 pasienter hospitalisert med akutt hjertesvikt og stuvning ble randomiserte 1:1 til enten standardoppfølging/-behandling eller natriuresestyrt avvanning med loopdiuretika. Sykepleiere utstyrt med en *point-of-care* natriumsensor (Horiba LAQUAtwin Na-11) doblet dosering av loopdiuretika hver sjette time det første døgnet dersom urinnatrium var < 70 mmol/l 2 timer etter forrige doseadministrering og pasienten fortsatt var stuvet. Resultatet var signifikant økt både natriurese (820,0 ± 279,0 vs. 657,4 ± 272,7 mmol natrium, p = 0,027) og diurese (7,3 ± 2,4 vs. 6,0 ± 1,9 liter urin, p = 0,019) etter 48 timer. Behandlingen var trygg, og det var ingen forskjell i forekomst av uønskede hendelser, inkludert symptomatisk hypotensjon, hypokalemi og forverring av nyrefunksjon. Brukervennlighet var også et predefinert sekundærendepunkt, og majoriteten av sykepleiere erfarte protokollen som lett i bruk og lett å gjennomføre i daglig praksis. Alt i alt har EASY-HF vist oss hvordan vi enkelt og billig kan implementere persontilpasset avvanningsalgoritme som allerede er anbefalt i retningslinjene. *Point-of-care* natriummåleren er kommersielt tilgjengelig i Norge og koster ca. 6000 kr.

SEQUOIA-HCM: AFICAMTEN BEDRER FUNKSJONSNIVÅ, GRADIENTER OG LIVSKVALITET HOS PASIENTER MED OBSTRUKTIV HYPERTROF KARDIOMYOPATI

Rune Mo, Klinikk for hjertemedisin, St. Olavs hospital

Hypertrof kardiomyopati (HCM) forekommer hyppig med en prevalens i den voksne befolkningen på 1:500 (1). Over 2/3 av pasientene med HCM har obstruksjon i venstre ventrikkels utløpstrakt (2). Obstruksjon gir funksjonsdyspnoeé og redusert anstrengelsestoleranse og er samtidig assosiert med komplikasjoner ved HCM. Tradisjonelt behandles obstruksjon med betablokkere, non-dihydropyridin kalsiumantagonister og disopyramid, alle med begrenset evidens. Relativt få pasienter er aktuelle for invasiv

eller kirurgisk septumablasjon. Således foreligger det et behov for behandlingsmuligheter generelt og medikamentelle verktøy spesielt.

I en *Late breaking trials*-sesjon presenterte Martin Maron (Burlington, USA) resultater fra SEQUOIA-HCM. Studien ble parallelt publisert i New England Journal of Medicine (3). I SEQUOIA-HCM ble pasienter med HCM behandlet med myosin-inhibitoren aficamten. Aficamten hemmer kontakten (*crossbridging*) mellom actin og myosin. Dermed reduseres kontraktiliteten med avtakende obstruksjon til følge. En nylig gjennomført fase 2-studie har dokumentert at aficamten senker gradienten i venstre ventrikkels utløpstrakt (4).

SEQUIOA-HCM inkluderte 282 pasienter med symptomatisk obstruktiv HCM. Gjennomsnittsalder var 59,1 år, og 59,2 % var menn. Pasientene sto allerede på betablokkere (ca. 60 %), kalsiumblokkere (ca. 30 %) og disopyramid (vel 10 %). Ved inklusjon var gjennomsnittlig gradient i venstre ventrikkels utløpstrakt 55,1 mm Hg og venstre ventrikkels EF 74,8 %. Pasientene ble randomisert til aficamten eller placebo. Aficamten ble dosert fra 5 til 20 mg. Det primære endepunktet var endring i VO_{2maks}. ved kardiopulmonal belastningstest (CPET) etter 24 ukers behandling. Sekundære endepunkter omfattet bl.a. endringer i Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) som mål på livskvalitet, andel pasienter som forbedret NYHA-klasse med > 1, endringer i venstre ventrikkels utløpsgradient ved Valsalvas manøver, andel pasienter med gradient < 30 mm Hg ved Valsalvas manøver samt antallet pasienter som fortsatt var aktuelle for invasiv septumreduksjon etter behandling.

Hos pasienter som fikk aficamten, økte $VO_{2maks.}$ med 1,8 ml/kg/min sammenlignet med 0,0 ml/kg/min i placebogruppen. Denne klinisk betydningsfulle forskjellen (*least-squares mean between-group difference*) angis til 1,7 ml/kg/min (95 % konfidensintervall (KI) 1,0–2,4; p < 0,001). Videre viste studien positive effekter av aficamten på alle sekundære endepunkter. Sammenlignet med placebo ga aficamten eksempelvis 7 poeng økt KCCQ-skår (95 % KI 5–10; p < 0,0001). 58,5 % av pasientene på behandling med aficamten hadde en forbedring på > 1 i NYHA-klasse, mens tilsvarende forbedring ble sett hos 24,3 % av pasientene i placebogruppen (p < 0,0001). Reduksjonen i venstre ventrikkels utløpsgradient ved Valsalvas manøver var 50 mm Hg større i aficamten- enn i placebogruppen (95 % KI -57 til -44; p < 0,0001). En gradient < 30 mm Hg ved Valsalvas manøver ble målt hos 49,3% av pasientene i aficamtengruppen og hos 3,6 % av pasientene som fikk placebo (p < 0,0001). Behandlingseffektene var påvisbare allerede etter 12 ukers behandling og til stede i prespesifiserte subgrupper. Også pasienter som fikk betablokkere, hadde effekt av aficamten. Ved gjennomgang av uønskede hendelser var det ikke signifikante forskjeller mellom aficamten- og placebogruppen.

Resultatene fra SEQUIOA-HCM førte til spontan applaus i salen! Studien ble omtalt som en *pivotal trial* med potensiale for å endre behandlingsanbefalinger. I samme ånd rundet Maron av sin presentasjon med å antyde at myosin-hemmere bør bli *standard of care* ved obstruktiv HCM.

Aficamten er den andre kardiale myosin-hemmeren som har demonstrert effekt ved obstruktiv HCM. Mavakamten er allerede godkjent av den amerikanske Food and Drug Administration for behandling, basert på EXPLORER-HCM-studien (5) og andre arbeider. Mavakamten har i disse studiene vist bedret anstrengelsestoleranse og redusert symptombyrde. Det bemerkes at en tidel av pasientene på behandling med mavakamten fikk nedsatt EF til < 50 %. I SEQUOIA-HCM fikk mindre enn 5 % av pasientene betydelig redusert venstreventrikulær systolisk funksjon. I tillegg kan aficamten ha farmakodynamiske fortrinn sammenholdt med mavacamten, bl.a. med kortere halveringstid og lavere interaksjonspotensiale.

I en redaksjonell kommentar som fulgte publiseringen av SEQUOIA-HCM, finner Ommen (6) at studien nok engang bekrefter at negative inotrope substanser reduserer obstruksjon av venstre ventrikkels utløpstrakt. Samtidig demonstrer myosinhemmere en ny mekanisme for negativ inotropi. Ommen etterlyser studier med lengre observasjonstid samt klinisk erfaring med medikamentene. Kardiale myosin-hemmere applauderes som nye verktøy for behandling

av obstruktiv HCM. Likevel vil medikamentell førstelinjebehandling for de fleste pasienter fortsatt være lett tilgjengelige, anvendelige og kostnadseffektive betablokkere og kalsiumantagonister.

Referanser

1. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. Eur Heart J 2023; 44: 3503–3626.
2. Maron MS, Olivotto I, Zenovich AG et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation* 2006; 114: 2232–2239.
3. Maron MS, Masri A, Nassif ME et al. Aficamten for symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med 2024; 390: 1849–1861
4. Maron MS, Masri A, Choudhury L et al. Phase 2 study of aficamten in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2023; 81: 34–45.
5. Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020; 396: 759–769.
6. Ommen SR. Sixty years of hemodynamic pharmacology in obstructive hypertrophic cardiomyopathy (editorial). N Engl J Med 2024; 390: 1914–1915.

FOKUS PÅ MYTER OM MINERALKORTIKOIDRESEPTOR-ANTAGONISER (MRA) OG HJERTESVIKT PÅ FLERE SESJONER

Henrik Schirmer, Hjertemedisinsk avdeling, Akershus universitetssykehus og Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo

Vanlig praksis ved hjertesvikt var tidligere å starte lavt med et medikament, øke langsomt og så legge til neste. Det har resultert i lav forskrivning av MRA og de øvrige hjertesviktmedikamentene i mange land. I Norge var andelen på MRA i hjertesviktregisteret i 2017 kun 42 %.

I RALES-studien fra 1999 sto alle på loopdiuretika og 95 % på en angiotensinkonverterende ensym (ACE)-hemmer, mens 75 % fikk digitalis og kun 10 % fikk betablokker (1). Behandling med spironolakton ga en 30 % relativ risikoreduksjon for død med effekt allerede etter 3 måneder. Med eplerenon var effekten like sterk (hasardratio (HR) 0,63, 95 % konfidensitervall (KI) 0,54–0,74) med mer moderne basismedikasjon med 87 % på behandling med betablokker, 95 % på ACE-hemmer/angiotensinreseptorblokker (ARB), 85% på loopdiuretika og kun 27 % på digitalis (2).

Nytten av å komme raskt inn på alle fire søyler av hjertesviktbehandling er blitt godt dokumentert i STRONG-HF-studien som redusert død og reinnleggelse samlet med 33 % (HR 0,66, 95 % KI 0,50–0,86) (3). Etter presentasjon av STRONG-HF i 2021 økt implementeringen av MRA i hjertesviktpoliklinikker i Norge til 71 % i 2022 og øker fortsatt.

Det er fortsatt uavklart om det er viktigere med maksimaldoser av ACE-hemmere/ARB/angiotensinreseptor-/neprilysininhibitor (ARNI) eller også å ha MRA inne, men STRONG-HF med veldig høy måloppnåelse på MRA, taler for det siste.

Hyperkalemi er til bekymring for mange leger. Øvre normalområde er 4,9 mmol/l, og mange reduserer MRA som første medikament når verdien stiger over 4,9 mmol/l. Dette er uheldig da MRA's beskyttende effekt langt oppveier risiko ved hyper-

kalemi, og det er ikke er noen økt risiko før over 5,5 mmol/l og først farlig over 6,5 mmol/l. I RALES-studien ga MRA en overlevelsesgevinst opp til 5,5 mmol/l, og i EMPHAZIS-studien med eplerenon vedvarte gevinsten også over 5,5 mmol/l (4, 5). Kalium svinger normal mye, og i HARMONIZE-studien hvor pasienter med hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon (HFrEF) ble randomisert til kaliumbinder hvis kalium var over 5,0 mmol/l, var gjennomsnittlig kalium ved inklusjon 5,6 mmol/l. I placeboarmen som ikke ble gitt kaliumbinder, var kaliumverdien ved videre målinger i gjennomsnitt 5,2 mmol/l, som er en ventet «regression to the mean»-effekt.(6) Så i stedet for å redusere eller fjerne MRA ved en høy målt kaliumverdi, bør man hellere måle en gang til. Her er det verdt å merke seg at kaliumverdier svinger ikke bare pga. endringer i kost, temperatur og nyrefunksjon, men også avhengig av hvordan prøven tas og måles. Bruk av muskelpumpe for å få frem vener kan øke kalium med 1,0 mmol/l, og måling i serum øker kaliumverdien med 0,5–0,9 mmol/l sammenlignet med plasma og kan øke mer om det er polycytemi eller trombocytemi (7, 8). Mål derfor kalium i plasma.

Mange er også redd for hypotensjon pga. behandling med MRA. Ved gjennomgang av RALES og EMPHASIS-HF fant Serenelli et al. at de med lavt utgangstblodtrykk fikk en blodtrykksstigning i motsetning til en klar blodtrykksreduksjon hos dem med høyt blodtrykk. Stigningen ble observert for pasienter med blodtrykk før studiestart helt opp til 125 mm Hg systolisk. Man kan derfor trygt starte MRA ved hypotensjon og heller seponere loopdiuretika som forsterker symptomgivende hypotensjon (9).

Når først pasienten er satt på MRA, er seponering assosiert med økt død og reinnleggelse (10, 11). I Norge har økt MRA-bruk hos hjertesviktpasienter skjedd parallelt med halvering av reinnleggelse uten detektert økt mortalitet i hjertesviktregistertet.

Referanser

1. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 1999; 341: 709-17.
2. Zannad F, McMurray JJ, Krum H et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med 2011; 364: 11-21.
3. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. Lancet 2022; 400: 1938-52.
4. Rossignol P, Dobre D, McMurray JJ et al. Incidence, determinants, and prognostic significance of hyperkalemia and worsening renal function in patients with heart failure receiving the mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone or placebo in addition to optimal medical therapy: results from the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). Circ Heart Fail 2014; 7: 51-8.
5. Vardeny O, Claggett B, Anand I et al. Incidence, predictors, and outcomes related to hypo- and hyperkalemia in patients with severe heart failure treated with a mineralocorticoid receptor antagonist. Circ Heart Fail 2014; 7: 573-9.
6. Kosiborod M, Rasmussen HS, Lavin P et al. Effect of sodium zirconium cyclosilicate on potassium lowering for 28 days among outpatients with hyperkalemia: the HARMONIZE randomized clinical trial. JAMA 2014; 312: 2223-33.
7. Eilertsen H, Ulveland K, Nerdrum HJ. Trombocytose og hyperkalemi. Tidsskr Nor Laegeforen 2000; 120: 512-3.
8. Hyman D, Kaplan NM. The difference between serum and plasma potassium. N Engl J Med 1985; 313: 642.
9. Serenelli M, Jackson A, Dewan P et al. Mineralocorticoid receptor antagonists, blood pressure, and outcomes in heart failure with reduced ejection fraction. JACC Heart failure 2020; 8: 188-98.
10. Jonsson Holmdahl A, Norberg H, Valham F et al. Mineralocorticoid receptor antagonists use in patients with heart failure and impaired renal function. PLoS One 2021; 16: e0258949.
11. Jonsson Holmdahl A, Wessberg G, Norberg H et al. Motives, frequency, predictors and outcomes of MRA discontinuation in a real-world heart failure population. Open Heart 2022; 9.

FEDMERELATERT HJERTESVIKT

Peder Langeland Myhre, Hjertemedisinsk avdeling, Akershus universitetssykehus og Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo.

Fedme og hjertesykdom er et område som har blitt viet mye oppmerksomhet de siste årene. Dels fordi fedme er en enorm helseutfordring i den vestlige verden, og dels fordi det de siste årene har kommet effektive behandlinger. Innen hjertesvikt er det to studier som har undersøkt effekten av GLP-1-analogen semaglutid hos pasienter med fedme-relatert HFpEF: STEP-HFpEF og STEP-HFpEF-DM. Dette var omtrent identiske studier, bortsett fra at førstnevnte ekskluderte, mens sistnevnte kun inkluderte, pasienter med diabetes type 2 [1,2]. Begge disse studiene viste at pasienten med fedme-relatert HFpEF fikk en markant bedring i livskvalitet og hjertesviktsymptomer av behandlingen. På kongressen ble det presentert resultater som viste at behandlingen også førte til 1) større reduksjon i NT-proBNP (som er paradoksalt ettersom kroppsmasseindeks er inverst assosiert med NT-proBNP) og 2) en reduksjon i doser av loop-diuretika. Det ble også presentert resultater fra en substudie av den store endepunktsstudien SELECT, der ca 4000 av de > 17.000 inkluderte pasientene hadde kjent hjertesvikt [3]. Disse pasientene hadde minst like god effekt av semaglutid på kardiovaskulære hendelser som dem uten hjertesvikt. Det pågår flere store studier med harde endepunkter som skal undersøke effekten av fedmebehandling ved hjertesykdom.

Referanser

1. Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA, et al. Semaglutide in Patients with Obesity-Related Heart Failure and Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2024; 390: 1394-407.
2. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, et al. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. N Engl J Med 2023; 389: 1069-84.
3. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. N Engl J Med 2023; 389: 2221-32.





NORSKE ABSTRACT PÅ HEART FAILURE 2024

The association between body mass index, body composition and exercise capacity in heart transplant recipients

M Flesvig Holt[1], S Holmen[1], K Rolid[2], KVB Englund[3], CM Oestby[4], H Ravnestad[4], AK Andreassen[4], L Gullestad[1], E Gude[4], K Broch[1], [1] Oslo University Hospital Rikshospitalet and Faculty of Medicine University of Oslo – Oslo – Norway , [2] The Research Council of Norway – Oslo – Norway , [3] Akershus University Hospital, Division of Medicine – Oslo – Norway , [4] Oslo University Hospital Rikshospitalet, Department of Cardiology – Oslo – Norway

Introduction: Rapid weight gain resulting in overweight or obesity is common after heart transplantation and several studies has reported an average weight gain of approximately 10 kg at 12 months post transplantation. Excessive weight gain after heart transplantation is associated with several adverse cardiovascular events and allograft rejections. We aimed to assess the association between overweight or obesity, body composition, exercise capacity and muscle strength in heart transplant recipient.

Methods: This study is based on the IronIC trial, in which we randomized 102 heart transplant recipients ≥1 year after transplantation with iron deficiency to ferric derisomaltose or placebo (1). At baseline, we used the InBody 770 bioelectrical impedance analyser to measure weight, total water, total body fat, percent fat, oedema (the ratio of extracellular water to intracellular water), and visceral fat. We preformed cardio pulmonary exercise testing, using either treadmill or bicycle ergometer, in all participants. Muscle strength of the dominant hand was measured using the Kern MAP hand-held dynamometer. Overweight or obesity was defined as a Body Mass Index (BMI) ≥ 27 kg/m^2, in line with the cut-off values used in the SELECT trial (2).

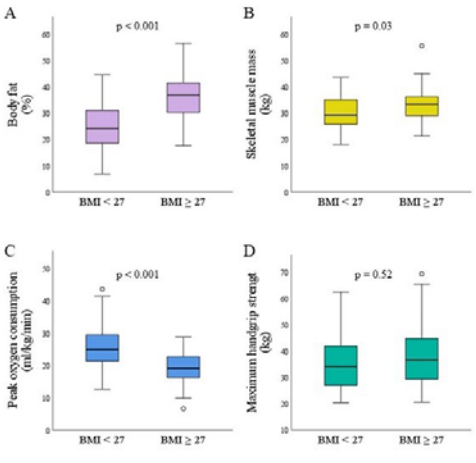
Results: 46/102 patients (45 %) of our heart transplant recipients had a BMI ≥ 27 kg/m^2. The percentage body fat was 36.6 ± 8.6 % in the overweight group vs 24.3 ± 8.1 % in the group with a BMI < 27, p <0.001 (Figure 1A). The patients with a BMI ≥ 27 kg/m^2 had significantly higher muscle mass compared to the patients with BMI < 27 kg/m^2 (Figure 1B); 33 [30 – 36] kg in the overweight patients vs 29 [26 – 35] kg in the patients with BMI < 27, p = 0.03. Peak oxygen consumption was 19.4 ± 4.8 ml/kg/min in the overweight group vs 25.9 ± 6.7 ml/kg/min in the group with a BMI < 27 kg/m^2: p < 0.001 (Figure

Table 1 Patient characteristics

	Body mass index ≥ 27 kg/m^2 (n = 46)	Body mass index < 27 kg/m^2 (n = 56)	p-value
Age, years	57 ± 12	54 ± 15	0.33
BMI	30.1 [28.3 – 31.9]	24.0 [21.5 – 25.8]	**<0.001**
Sex, female (%)	15 (33)	22 (39)	0.54
Time since heart transplantation, years	8 [4 - 15]	7 [4 - 12]	0.39
NYHA functional class ≥ III n (%)	5 (11)	0	**0.02**
NT-proBNP, ng/L	399 [196 - 678]	349 [173 - 816]	0.72
Ischemic	17 (37)	11 (20)	0.07
DCMP	24 (52)	35 (62)	0.32
Other	5 (11)	10 (18)	0.40
Body composition			
Body fat, %	36.6 ± 8.6	24.3 ± 8.1	**<0.001**
Muscle mass, kg	33 [30 – 36]	29 [26 – 35]	**0.03**
Exercise/CPET			
Peak oxygen consumption, ml/kg/min	19.4 ± 4.8	25.9 ± 6.7	**<0.001**
% of expected VO_2	56 ± 13	74 ± 18	**<0.001**
Respiratory exchange ratio	1.14 [1.09 – 1.18]	1.15 [1.1 – 1.19]	0.43
Absolute VO_2, l/min	1.83 ± 0.47	1.85 ± 0.52	0.67
Hand grip strength			
Maximum hand grip strength, kg	35 [31 – 44]	32 [27 – 46]	0.52

Values are mean ± standard deviation, n (%), or median (interquartile range) as appropriate. DCMP, dilated cardiomyopathy; NYHA, New York Heart Association; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide

Figure 1 Difference in body fat, skeletal muscle mass, peak oxygen consumption and grip strength



Difference in (A) Percentage body fat, (B) Skeletal muscle mass, (C) Peak oxygen consumption and (D) Maximum hand grip strength, stratified by BMI. P values for the between group differences. Boxes: 25–75 percentiles; whiskers: maximum and minimum; circles: outliers.

1C). Despite the larger absolute muscle mass in the overweight patients, handgrip strength in the patients with BMI ≥ 27 kg/m² did not differ from that of the patients with BMI < 27 kg/m²(Figure 1D).

Conclusion: Almost half of our heart transplant recipients in long-term follow-up had a BMI ≥ 27 kg/m². They had significantly reduced peak VO2. Despite larger absolute muscle mass in the patients with a BMI ≥ 27 kg/m², handgrip strength and absolute oxygen uptake were not increased relative to those of their normal-weight counterparts. Our findings underscore the importance of addressing weight gain in our heart transplant recipients.

Heart failure in elderly patients with a recent myocardial infarction and the effect of omega-3 fatty acids: secondary analysis from the OMEMI trial

K Berge[1], AA Kalstad[2], SH Tveit[1], K Laake[3], A Tveit[4], S Solheim[2], I Seljeflot[2], PL Myhre[1], [1] Akershus University Hospital – Oslo – Norway , [2] Oslo University Hospital Ulleval – Oslo – Norway, [3] Oslo University Hospital Rikshospitalet – Oslo – Norway , [4] Baerum Hospital, Department of Medical Research – Baerum – Norway ,

On behalf: the OMEMI Investigators

Background: Patients who develop acute heart failure (HF) following a myocardial infarction (MI) are a distinct population with particularly high risk. Treatment with Omega-3 polyunsaturated fatty acids (n-3 PUFA) in patients with elevated risk for or established HF, has demonstrated diverging effects.

Aims: To assess the characteristics and prognosis of patients who develop acute HF after an MI and to assess the effect of n-3 PUFA on cardiovascular events in these patients.

Methods: In the randomized, controlled OMEMI trial, 1014 elderly (70–82 years) patients with a recent MI were treated with 1.8g/day of eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) or placebo (corn oil) for two years and followed for the primary outcome of MACE (nonfatal MI, unscheduled coronary revascularization, stroke, all-cause death, or HF hospitalization). HF was defined according to recommended definitions by the treating physician, and post-MI acute HF was defined as de novo HF within 2 weeks following the index MI.

Results: Prior to the index MI, 65 patients (6.4%) had established HF and these patients had more frequent hypertension, diabetes, previous MI, and higher New York Heart Association class. In the acute phase of the MI 112 (11.1%) were classified with acute HF, and these patients had higher peak troponin T concentrations, and more frequently established HF (Table). During two years of follow-up, 17.9% and 4.0% of patients with and without post-MI acute HF died (HR 4.81, 95%CI 2.78–8.32). Of patients with post-MI acute HF, 20 (17.9%) were diagnosed with symptomatic HF during one of the study visits, and 16 (14.3%) were hospitalized for HF. There was no effect of n-3 PUFA on MACE in patients with or without established HF (HR 1.06 [95%CI 0.79–1.42], p=0.71 and HR 1.11 [0.53–2.33], p=0.78), p-for-interaction=0.97), with consistent findings for those with or without post-MI acute HF (p-for-interaction=0.41).

Conclusion: Post-MI acute HF in elderly patients is associated with 5 times higher mortality risk, but less than 20% progress to symptomatic HF within two years after the index MI. Treatment with 1.8 g/day of EPA/DHA does not reduce cardiovascular risk irrespective of established HF or post-MI acute HF.

Table: Baseline characteristics and outcomes of patients with and without acute heart failure in the acute phase after a myocardial infarction

	No acute HF post-MI n=902	Acute HF post-MI n=112	P-value
Age, y	74.7 ± 3.5	75.4 ± 4.0	0.046
Female sex	262 (29.0%)	32 (28.6%)	0.92
Body mass index, kg/m²	26.7 ± 4.1	26.0 ± 3.1	0.10
Systolic blood pressure, mmHg	138 ± 19	132 ± 22	0.003
Heart rate, per min	66 ± 13	69 ± 13	0.006
Left ventricular ejection fraction	52 ± 7	40 ± 10	<0.001
New York Heart Association class			<0.001
1	596 (66.1%)	51 (45.9%)	
2	236 (26.2%)	41 (36.9%)	
3	65 (7.2 %)	17 (15.3%)	
4	4 (0.4 %)	2 (1.8 %)	
Previous heart failure	37 (4.1 %)	28 (25.0%)	<0.001
Previous myocardial infarction	225 (24.9%)	36 (32.1%)	0.10
Diabetes	183 (20.3%)	27 (24.1%)	0.35
Hypertension	547 (60.6%)	64 (57.1%)	0.48
Chronic kidney disease	34 (3.8 %)	11 (9.8 %)	0.003
Peak troponin T, ng/L	591 [126–2191]	1999 [316–6376]	<0.001
Outcomes during 2 y follow up			
All-cause death	36 (4.0 %)	20 (17.9%)	<0.001
MACE	165 (18.3%)	45 (40.2%)	<0.001
HF hospitalization	29 (3.2 %)	16 (14.3%)	<0.001
Symptomatic HF at study visits	40 (4.4 %)	20 (17.9%)	<0.001

Intravenous iron supplement for iron deficiency in patients with severe aortic stenosis: a sub study of the IIISAS randomised trial

A Floe[1], MF Holt[1], AB Kvaslerud[2], SK Foss[2], K Andresen[2], L Aaberge[2], K Russell[2], L Gullestad[1], E Gude[2], K Broch[2], [1] Oslo University Hospital Rikshospitalet, Dep. of Cardiology and Faculty of Medicine, University of Oslo – Oslo – Norway , [2] Oslo University Hospital Rikshospitalet, Department of Cardiology – Oslo – Norway ,

Background: The randomised trial Intravenous Iron supplement for Iron deficiency in Patients with Severe Aortic Stenosis (IIISAS) evaluated the effect of intravenous ferric derisomaltose, administered to iron-deficient patients three months prior to transcatheter aortic valve implantation (TAVI), on 6-minute walk distance three months after TAVI. While there was no effect on 6-minute walk distance after TAVI, the effect of the TAVI itself may have confounded the effect of iron supplement.

Purpose: The aim of this sub study was to assess the effect of iron supplementation on the 6-minute walk distance before TAVI.

Methods: The IIISAS trial enrolled 149 iron-deficient patients with severe AS who were referred to our tertiary care hospital for TAVI evaluation. Iron deficiency was defined as ferritin <100 µg/L, or ferritin 100–299 µg/L and transferrin saturation < 20%. We randomised the participants in a 1:1 manner to receive either ferric derisomaltose or placebo approximately 3 months prior to TAVI. The primary endpoint of the IIISAS trial was the 6-minute walk distance 3 months after TAVI. In this sub study, we assessed the effect of iron supplementation in study participants who also performed a 6 minute-walk test immediately before TAVI. We assessed the between-group difference in the 6-minute walk distance using analysis of covariance (ANCOVA) with walk distance at baseline as a covariate.

Results: This sub study comprised the 77 patients who had performed a 6 minute-walk test at baseline as well as immediately before TAVI. In these patients, iron stores were replenished in 97 % of patients in the ferric derisomaltose arm and in 14 % of patients receiving placebo (p < 0.001). The mean haemoglobin (Hgb) in the derisomaltose group was 136 ± 10 g/L for a median increase of 3.5 g/L, vs. 132 ± 12 g/L and no median change in Hgb in the placebo group (p < 0.001). However, the 6-min walk distance immediately before TAVI did not differ between patients allocated to ferric derisomaltose and patients allocated to placebo, baseline-adjusted difference 9.7 m [95 % CI -34.0 to 14.5] (p = 0.41).

Conclusions: A single dose of intravenous iron replenished iron stores in patients with iron deficiency and severe AS, but did not improve their 6-minute walk distance.

Table 1

	Ferric derisomaltose (n = 38)	Placebo (n = 39)
Clinical characteristics		
Age, years	79.8 ± 6.7	80.2 ± 6.2
Male gender (%)	19 (50)	25 (64)
Body mass index, kg/m²	28 (24 - 30)	25 (23 - 30)
Euroscore II, points	2.3 (1.4 – 3.0)	2.7 (1.3 – 4.1)
Medical history		
Hypertension (%)	21 (55)	17 (44)
Previous or current history of coronary artery disease (%)	16 (42)	19 (49)
Atrial fibrillation (%)	14 (37)	11 (28)
Echocardiography		
Left ventricular ejection fraction, %	55 (53 - 57)	53 (42 - 58)
Aortic peak velocity, m/s	4.4 (4.1 – 4.8)	4.1 (3.8 – 4.5)
Aortic mean gradient, mmHg	50 (35 - 54)	45 (43 - 61)
Aortic valve area, cm²	0.7 (0.6 – 0.8)	0.7 (0.6 – 0.9)
Medication		
ASA (%)	14 (37)	15 (38)
Non-ASA platelet inhibitors (%)	4 (11)	4 (10)
Anticoagulation (%)	14 (37)	16 (41)
Biochemistry		
Haemoglobin, g/dl	13.2 ± 1.1	13.4±1.2
Creatinine, µmol/L	85 (70 - 102)	81 (68 - 113)
Estimated glomerular filtration rate, ml/min 1.73 m²	65 ± 19	64 ± 19
C-reactive protein, mg/L	2.3 (0.9 – 4.8)	2.1 (1.1 – 5.9)
N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, ng/L	863 (335 - 1554)	1192 (524 - 2580)
Parameters reflecting iron status		
Ferritin µg/L	58 (44 - 79)	49 (36 - 94)
Transferrin receptor, ng/ml	3.2 (2.7 – 3.9)	3.8 (3.2 – 4.6)
TIBC, µmol/L	66 ± 10	67 ± 10
Transferrin, g/L	2.7 (2.3 – 2.8)	2.6 (2.4 – 2.9)
Iron, µmol/L	12 (10 - 15)	11 (9 - 16)
TSAT, %	18 (15 - 23)	13 (12 - 25)
Presence of iron deficiency		
Absolute (ferritin <100 µg/L) (%)	33 (87)	32 (82)
Functional (ferritin 100–299 µg/L and TSAT <20%) (%)	5 (13)	7 (18)
Ferritin <30 µg/L (%)	6 (16)	6 (15)
TSAT <20 % (%)	24 (63)	25 (49)
Study outcome measures at baseline		
6-min walk test, m	374 ± 111	365 ± 115
Gait speed, m/s	0.8 (0.7 - 1)	0.8 (0.6 - 1)
NYHA class I/II/III/IV	1/22/15/0	1/21/16/1

Values are mean ± standard deviation, n (%), or median (interquartile range) as appropriate.
Abbreviations: ACEi, Angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin II receptor blocker; ASA, Acetylsalicylic acid; TSAT, transferrin saturation; NYHA, New York Heart Association

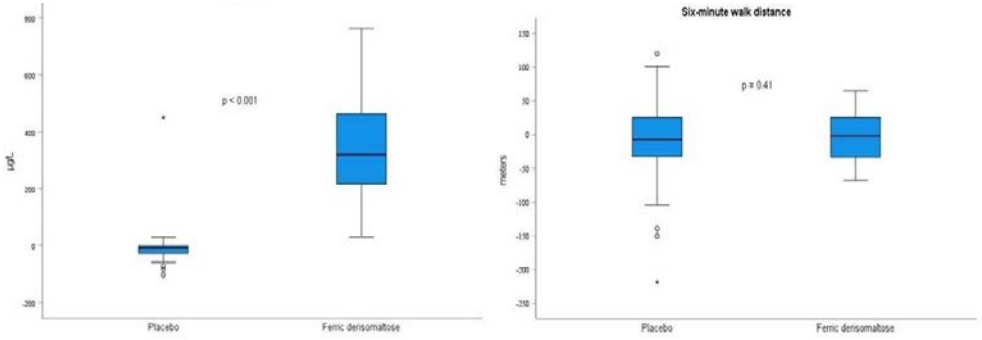


Figure 1 Changes in ferritin and 6-min walk distance. The left panel illustrates the change in ferritin (µg/L) stratified by treatment allocation. The right panel illustrates the change in the 6-min walk distance (m) stratified by treatment allocation. P-value for the between-treatment group difference in the baseline adjusted values of ferritin and walk distance. Boxes: 25–75 percentiles; whiskers: maximum and minimum without outliers.

Machine learning-based mortality prediction in patients undergoing CRT implantation using the SEMMELWEIS-CRT score: validation in the European CRT survey I database

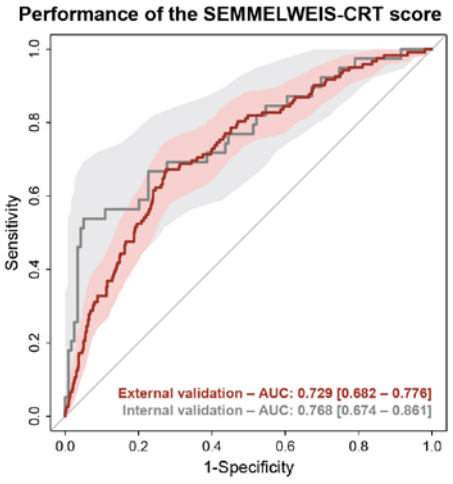
M Tokodi[1], A Kosztin[1], A Kovacs[1], L Geller[1], WR Schwertner[1], B Veres[1], A Behon[1], C Lober[2], N Bogale[3], C Linde[4], C Normand[5], K Dickstein[5], B Merkely[1], [1] Semmelweis University, Heart and Vascular Center – Budapest – Hungary , [2] Institut für Herzinfarktforschung – Ludwigshafen – Germany , [3] Haukeland University Hospital, Department of Heart Disease – Bergen – Norway , [4] Karolinska Institutet, Department of Medicine – Stockholm – Sweden , [5] Stavanger University Hospital, Cardiology Division – Stavanger – Norway

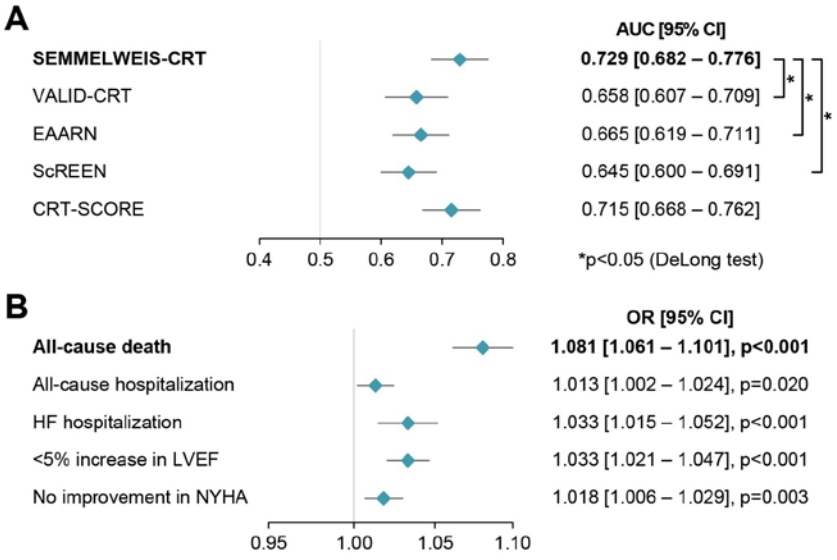
Background: Cardiac resynchronization therapy (CRT) plays a crucial role in the management of heart failure patients. Nevertheless, significant variation in clinical outcomes can still be observed among patients undergoing CRT implantation, and more than one-third of them do not experience clinical benefits despite fulfilling the guideline-defined criteria for implantation. These inconsistencies have prompted the development of various machine learning (ML) models for predicting response and outcomes in this patient population. One such tool is the publicly available SEMMELWEIS-CRT score, which exhibited impressive performance during internal validation but has not been validated externally yet.

Purpose: We aimed to externally validate the SEMMELWEIS-CRT score for predicting 1-year all-cause mortality in the European CRT Survey I database – a large multi-center cohort of patients undergoing CRT implantation.

Methods: The SEMMELWEIS-CRT score is an ML-based risk stratification tool designed to predict all-cause mortality in patients undergoing CRT implantation. It is a random forest classifier trained in a large retrospective single-center database of CRT candidates (n=1,510), taking 33 clinical features as input. In the present study, we applied it to the data of 1,367 patients from the European CRT Survey I database.

Results: During the 1-year follow-up period, 122 (9%) out of the 1,367 patients died. The SEMMELWEIS-CRT score predicted 1-year mortality with an area under the receiver operating characteristic curve (AUC) of 0.729 [0.682 – 0.776] (Figure 1), which concurred with the performance





measured during internal validation (AUC: 0.768 [0.674 – 0.861], p=0.466). Moreover, the SEMMELWEIS-CRT score outperformed multiple conventional statistics-based risk scores (Figure 2A), including the VALID-CRT (AUC: 0.658 [0.607 – 0.709], p=0.022), the EAARN (AUC: 0.665 [0.619 – 0.711], p=0.016), and the ScREEN scores (AUC: 0.645 [0.600 – 0.691], p=0.003). In addition, we demonstrated that a higher predicted probability is not only associated with a higher risk of death (odds ratio [OR]: 1.081 [1.061 – 1.101], p<0.001) but also with an increased risk of hospitalizations for any cause (OR: 1.013 [1.002 – 1.025], p=0.020) or for heart failure (OR: 1.033 [1.015 – 1.052], p<0.001), a less than 5% improvement in LVEF (OR: 1.033 [1.021 – 1.047], p<0.001), and the lack of improvement in New York Heart Association functional class compared to baseline (OR: 1.018 [1.006 – 1.029], p=0.003) (Figure 2B).

Conclusions: In the European CRT Survey I database, the SEMMELWEIS-CRT score predicted 1-year all-cause mortality with good discriminatory power, confirming its generalizability and demonstrating its potential clinical utility as an ML-based risk stratification tool in CRT candidates.

Baseline characteristics of the first one hundred and two patients enrolled in the trial DAPAgliflozin for Renal protection in Heart Transplant recipients (DAPARHT)

S Holmen[1], E Gude[1], E Bjorkelund[1], A Andreassen[1], H Ravnestad[1], O Manintveld[2], O Braun[3], I Haugen-Lofman[4], L Gullestad[1], K Broch[1], [1] Oslo University Hospital Rikshospitalet, Department of Cardiology – Oslo – Norway, [2] Erasmus University Medical Centre – Rotterdam – Netherlands (The) , [3] Lund University, Skåne University Hospital – Lund – Sweden , [4] Karolinska University Hospital – Stockholm – Sweden ,

Background: Heart transplantation (HTx) is the treatment of choice for selected patients with end-stage heart failure. Chronic renal failure occurs in approximately 11 % of HTx recipients during the first five years after transplant and is a major cause of morbidity and mortality. Sodium glucose transporter 2 (SGLT2) inhibitors are reno-protective in both diabetic as well as non-diabetic patients. The DAPAgliflozin for Renal protection in Heart Transplant recipients (DAPARHT) trial is the first randomized trial to assess the effect of SGLT2 inhibitors for renal protection in heart transplant recipients.

Purpose: The purpose of this abstract is to report baseline characteristics of the first 102 participants enrolled in the DAPARHT trial.

Methods: In this investigator-initiated, international trial, 430 heart transplant recipients will be randomised 1:1 to treatment with the SGLT2 inhibitor dapagliflozin 10 mg/day or matching placebo. The primary endpoint of the blinded treatment phase is the slope of the estimated glomerular filtration rate (eGFR) from 2 weeks to 12 months after start of treatment. Secondary objectives are to assess the impact of treatment on weight, proteinuria, blood levels of glycated hemoglobin (HbA1c) and safety. The trial enrols patients aged ≥ 18 years, who have had a heart transplant ≥ 1 year, have an eGFR estimated ≥ 25 ml/min/1,73 m^2, and do not have type I diabetes. This abstract report the baseline characteristics of the first hundred and two patients enrolled in the study.

Results: Enrolment began in June 2022 at Norway's Rikshospitalet and in Rotterdam, The Netherlands, in October 2023. Baseline characteristics are shown in the Table.

Conclusion: The first 102 patients enrolled in DAPARHT trial have characteristics representative the heart transplant population at large. The DAPARHT trial will tell whether SGLT2 inhibitors could have a place in the routine treatment of these patients.

Table 1

	Patients (N – 102)
Demography	
Age, years	54 ± 14
Sex, male (%)	71 (72)
Body mass index, kg/m^2	25.7 ± 3.9
Systolic blood pressure, mmHg	137 ± 18
Heart rate, beats/minute	83 ± 13
Time since heart transplant, years	7.6 ± 7.2
Medical history (%)	
Ischemic heart disease	20 (20)
Diabetes type II at baseline	7 (7)
Medication (%)	
Calcineurin inhibitors	82 (84)
Everolimus	31 (32)
Mofetil mycophenolate	93 (95)
Prednisolone	87 (89)
Statin	96 (98)
Angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker	30 (31)
Biochemistry	
N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, ng/L	230 [114 - 486]
Troponin T, ng/L	12 [8 - 17]
C-reactive protein, mg/L	1.4 [0.6 - 3.4]
Creatinine, µmol/L	100 ± 24
HbA_{1c}, mmol/mol	39 ± 8

Values are given as mean ± standard deviation, median [interquartile range], or n (%). HDL, high density lipoprotein. LDL, low density lipoprotein. HbA_{1c}, glycated haemoglobin.

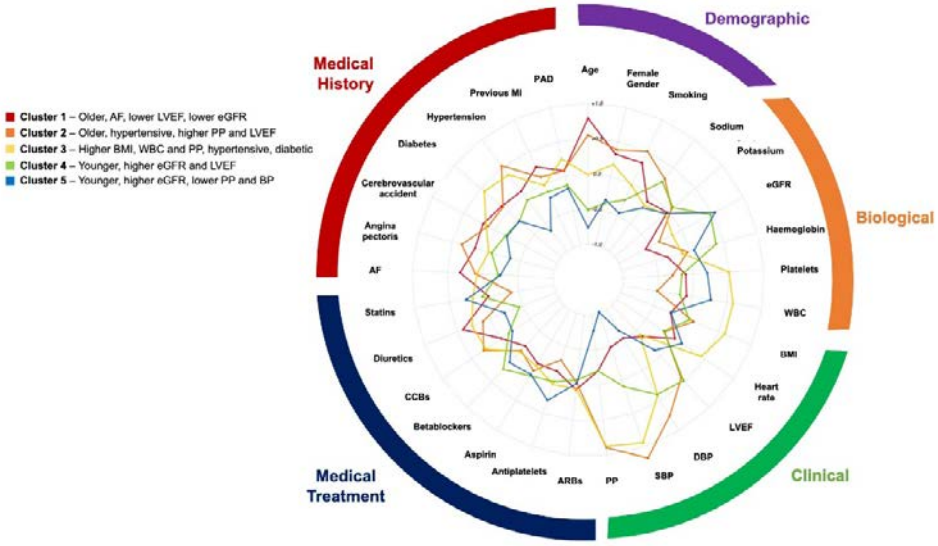
Machine learning approach to identify phenotypes in patients with ischemic heart failure with reduced ejection fraction

L Monzo[1], E Bresso[1], K Dickstein[2], B Pitt[3], JGF Cleland[4], SD Anker[5], CSP Lam[6], MR Mehra[7], DJ Van Veldhuisen[8], B Greenberg[9], F Zannad[1], N Girerd[1], [1] Clinical Investigation Centre Pierre Drouin (CIC-P) – Nancy – France , [2] Stavanger University Hospital – Stavanger – Norway , [3] University of Michigan – Ann Arbor – United States of America , [4] Robertson Centre for Biostatistics – Glasgow – United Kingdom of Great Britain & Northern Ireland , [5] Charité – Universitätsmedizin Berlin – Berlin – Germany , [6] Duke-NUS Graduate Medical School Singapore – Singapore – Singapore , [7] Harvard Medical School – Boston – United States of America , [8] University Medical Center Groningen – Groningen – Netherlands (The) , [9] University of San Diego – La Jolla – United States of America

Background Patients experiencing heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) within an ischemic context represent a diverse group. We hypothesize that machine learning clustering can identify patient subgroups with similar characteristics and outcomes, paving the way for personalized management.

Methods A total of 8,591 ischemic HFrEF patients pooled from EPHESUS and CAPRICORN trials (64±12 years; 28% women) were included in this analysis. Clusters were identified using all available clinical and biological variables (Fig 1). The association between clusters and clinical outcomes (composite of HF hospitalization or all cause death, of cardiovascular [CV] hospitalization or all cause death and the 3-point major CV events), as well as the treatment effect of eplerenone and rivaroxaban across clusters, were assessed. The derived algorithm was applied to patients included COMMANDER-HF trial (N=5,022) for external validation.

Results Five clinical clusters were identified: Cluster 1 (N = 2.161) with the oldest patients, highest prevalence of atrial fibrillation and worst renal function; Cluster 2 (N = 1.376) with the highest prevalence of older hypertensive women; Cluster 3 (N = 1.157) with the highest BMI, highest prevalence of diabetes and highest white blood cells



A

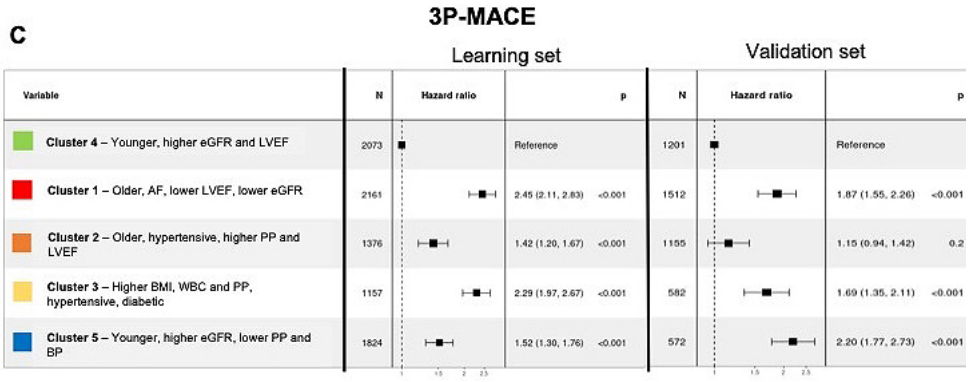
HF hospitalization or all cause death

Variable	Learning set N	Learning set Hazard ratio	Learning set p-value	Validation set N	Validation set Hazard ratio	Validation set p-value
Cluster 4 – Younger, higher eGFR and LVEF	2073	Reference		1201	Reference	
Cluster 1 – Older, AF, lower LVEF, lower eGFR	2161	2.37 (1.94, 2.91)	<0.001	1512	1.96 (1.69, 2.26)	<0.001
Cluster 2 – Older, hypertensive, higher PP and LVEF	1376	1.36 (1.09, 1.71)	0.007	1155	1.12 (0.96, 1.32)	0.1
Cluster 3 – Higher BMI, WBC and PP, hypertensive, diabetic	1157	2.27 (1.83, 2.80)	<0.001	582	1.87 (1.58, 2.20)	<0.001
Cluster 5 – Younger, higher eGFR, lower PP and BP	1824	1.70 (1.38, 2.11)	<0.001	572	2.26 (1.92, 2.66)	<0.001

B

CV hospitalization or all cause death

Variable	Learning set N	Learning set Hazard ratio	Learning set p-value	Validation set N	Validation set Hazard ratio	Validation set p-value
Cluster 4 – Younger, higher eGFR and LVEF	2073	Reference		1201	Reference	
Cluster 1 – Older, AF, lower LVEF, lower eGFR	2161	1.74 (1.56, 1.93)	<0.001	1512	1.82 (1.61, 2.07)	<0.001
Cluster 2 – Older, hypertensive, higher PP and LVEF	1376	1.13 (1.00, 1.27)	0.05	1155	1.14 (1.00, 1.31)	0.05
Cluster 3 – Higher BMI, WBC and PP, hypertensive, diabetic	1157	1.75 (1.56, 1.95)	<0.001	582	1.71 (1.48, 1.97)	<0.001
Cluster 5 – Younger, higher eGFR, lower PP and BP	1824	1.42 (1.28, 1.57)	<0.001	572	1.98 (1.72, 2.29)	<0.001



count; Cluster 4 (N = 2073) with relatively younger patients, most men and the highest LVEF; Cluster 5 (N = 1.824) with the youngest patients and most preserved renal function. Cluster membership was efficiently predicted by a random forest algorithm (ROC=0.98). Clusters were significantly associated with outcomes in derivation and validation datasets, with Cluster 1 having the highest risk, and Cluster 4 the lowest (Fig 2). MRA benefit on cardiovascular hospitalization or all cause death was magnified in Clusters with the lowest risk of events (Clusters 2 and 4), meanwhile low-dose rivaroxaban showed no interactions.

Conclusions Clustering reveals distinct risk subgroups in the varied array of ischemic HFrEF patients. This classification, accessible via online software, could enhance future outcome predictions for ischemic HFrEF cases.

Heart failure detection from electrocardiogram using artificial intelligence

A Ranjbar[1], J Ravn[1], H Schirmer[1], [1] Akershus University Hospital – Oslo – Norway

Introduction: Heart failure affects 1–2% of adults, with high mortality rate and societal costs. Current examination methods are resource intensive. Consequently, the condition is suspected to be underdiagnosed, particularly for populations with limited access to specialized healthcare. Hence, it is desirable to develop a widely available diagnostic method, and recent investigations into artificial intelligence (AI)-aided decision support based on electrocardiograms (ECG) have shown promising results. However, so far, most algorithms developed have been restricted to heart failure with reduced ejection fraction.

Purpose: This study investigates the potential of AI-aided ECG analysis for detecting heart failure, i.e. not restricted by phenotype, by developing an algorithm based on supervised machine learning.

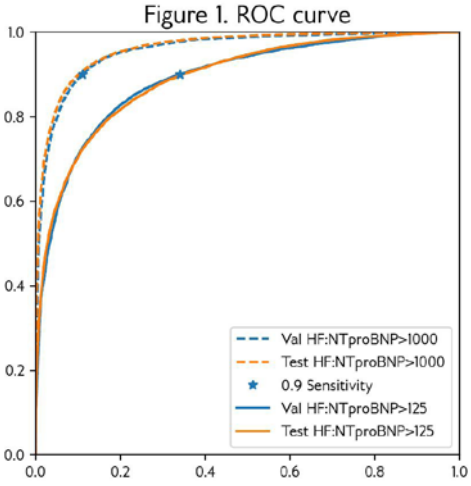
Method: A dataset of 500 Hz, 12-lead, digital time series ECGs was collected between 2016 and 2022 in a tertiary acute care hospital. ICD-codes I50 and I42 were used to label heart failure. The diagnosis was further validated against NTproBNP, where two datasets were constructed based on different thresholds, peak value during hospitalization over 125 and 1000 ng/L. An approximately equal amount of ECGs were randomly selected from healthy patients with peak NTproBNP values under 125 ng/L, excluding subjects with cardiovascular disease (cardiomyopathy, chronic ischemic heart disease, angina, myocardial infarction, hypertension and heart failure). Due to the occurrence of multiple ECG records from the same patient, the dataset was split into training (~40%), validation (~20%) and test (~40%) sets on a patient level. A convolutional neural network designed for multivariate time series data, InceptionTime, was implemented in the default configuration, using down sampled input to 100 Hz. The network was trained on the training set for 30 epochs with adam optimizer and learning rate 0.001. The best model was selected based on validation set results.

Table 1	HF: NTproBNP>125			HF: NTproBNP>1000		
	Train	Val	Test	Train	Val	Test
HF	15 684	7 810	15 367	11 109	5 433	10 487
Healthy	15 678	8 008	15 202	11 307	5 797	11 021
Total	31 362	15 818	30 569	22 416	11 230	21 508

Results: A total of 205,318 ECGs were collected from 73,873 patients. Data extraction for the two datasets resulted in 38,861 and 27,029 ECGs belonging to patients with heart failure, when selecting for NTproBNP threshold 125 and 1000 ng/L respectively, see Table 1. The optimal model in the former scenario achieved AUC 0.897 on the test set, see Figure 1. By selecting a threshold for 0.9 sensitivity on the validation set, the model reached 0.896 sensitivity, 0.662 specificity and 0.780 overall accuracy on the test data. The latter model attained AUC 0.952 on the corresponding test set; with 0.908 sensitivity, 0.889 specificity and 0.898 overall accuracy when selecting model threshold for 0.9 sensitivity on the validation set.

Conclusion: This study indicates high potential for using AI for initial HF detection from ECG. The methodology is sensitive to the ground truth definition of HF, especially the severity, as evident when constraining based on high NTproBNP.

Figure 1. ROC curve



"Ti sed og skikk forandres meget, alt som tidene lider, og menneskenes tro forandres og de tenker annerledes om mange ting. Men menneskenes hjerter forandres aldeles intet i alle dager."

– Sigrid Undset.