ESC-KONGRESSEN I BARCELONA 26. – 30. AUGUST

Den årlige kongressen til *European Society of Cardiology* (ESC), som er verdens største hjertekongress, ble i år avholdt i Barcelona - hovedstaden i den autonome regionen Catalonia i det nordøstlige Spania. Barcelona har arrangert ESC-kongressen en rekke ganger, og det er kun tre år siden sist. Årsaken til dette er nok at Barcelona er en flott arrangørby med et stort kongressenter, gode transportmuligheter og varmt klima. I år var det litt spesielt å være i Barcelona fordi det kun få dager før kongressen startet var et terrorangrep utført på byens mest kjente gate, La Rambla, med mange døde og skadede mennesker. Dette førte til at det var noe mer synlig politi, også ved inngangen til kongressenteret, men ellers var ikke byen så mye synlig preget av det som hadde skjedd.

I år var det over 31.700 kongressdeltagere fra rekordmange land - 153 totalt. I tillegg var det mer enn 362.200 internettbesøk på kongressens hjemmesider. Årets hovedtema var «40 år med PCI». Over 4.500 abstrakter ble presentert, det var over 500 såkalte ekspertsesjoner samt 4 kliniske *Hot Line*-presentasjoner.

Som tidligere år ble de fleste områder innen kardiologien dekket. Kongressen hadde flere viktige *Hot Line*-presentasjoner og ga en god oppdatering på de forskjellige områdene av kardiologien. Her presenteres referater fra flere av sesjonene samt de norske abstraktene som ble presentert.

Erik Øie, stedlig redaktør (sammen med Olaf Rødevand og Sigrun Halvorsen).

HOT LINE-STUDIER

Kristin Angel, Hjertemedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus, Ullevål.

CANTOS-studien og COMPASS-studien ble begge presentert på *Hotline*-session 1. Begge studiene ble publisert samme dag i *New England Journal of Medicine* (1,2).

Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome (CANTOS)

Tidligere studier har vist at inflammasjonsprosesser er viktige ved flere stadier av arteriosklerose. Likevel har ikke inflammasjondempende behandling hatt dokumentert effekt på kardiovaskulære hendelser. CANTOS-studiens formål var å undersøke om inflammasjondempende behandling med canakinumab ville redusere risikoen for kardiovaskulære hendelser.

Canakinumab er et humant monoklonalt antistoff mot interleukin-1β. Interleukin-1β er sentralt i den inflammatoriske responsen og stimulerer bl.a. interleukin-6. I Norge er canakinumab registrert under produktnavnet Ilaris® og har indikasjon for bruk ved cryopyrinassosierte periodiske syndromer, alvorlig familiær autoinflammatorisk kuldesyndrom, systemisk juvenil idiopatisk artritt og i noen tilfeller ved urinsyregikt som ikke har effekt av eller ikke kan behandles med andre medikamenter.

Totalt 10.061 pasienter ble inkludert i CANTOS-studien. Inklusjonskriterier var tidligere gjennomgått hjerteinfarkt (STEMI, NSTEMI eller ukjent type) og CRP ≥ 2 mg/l. Pasienter som hadde en kronisk eller tilbakevendende infeksjonssykdom, tidligere kreftsykdom eller nedsatt immunforsvar, ble ekskludert. Pasientene ble fordelt i fire grupper: én placebogruppe (n=3344), én gruppe som fikk 50 mg canakinumab (n=2170), én gruppe som fikk 150 mg canakinumab (n=2284) og én gruppe som fikk 300 mg canakinumab (n=2263). Canakinumab eller placebo ble gitt subkutant hver 3 måned. Gjennomsnittsalder i alle gruppene var 61 år, og alle gruppene inneholdt flest menn (ca 75%).

Primært endepunkt var første tilfelle av ikke-fatalt hjerteinfarkt, ethvert ikke-fatalt hjerneslag eller kardiovaskulær død. Pasienter ble inkludert fra 2011 til 2014, og siste studievisitt var i juni 2017. Median oppfølgingstid var 3,7 år. Hasardratio (HR) for det primære endepunktet sammenliknet med placebo var i 50 mg-gruppen 0,93 (konfidensintervall (KI) 0,8-1,07, P=0,3), i 150 mg-gruppen 0,85 (0,74-0,98, P=0,021) og 300 mg-gruppen 0,86 (KI 0,75-0,99, P= 0,031). Canakinumab førte til signifikant reduksjon av CRP sammenliknet med placebo uansett dose. Det ble ikke observert endring i LDL-kolesterol, HDL-kolesterol eller triglyseridnivå i noen av gruppene.

Pasienter som ble behandlet med canakinumab, hadde høyere forekomst av alvorlige infeksjoner enn pasienter i placebogruppen (insidens/100 personår 0,31 vs. 0,18 P=0,02), mens dødelighet av kreftsykdommer var signifikant lavere i canakinumabgruppen (3).

CANTOS-studien og dens førsteforfatter Paul M. Ridker fikk mye oppmerksomhet under ESC-kongressen. Dette er den første studien som viser at spesifikk antiinflammatorisk behandling (canakinumab i dosen 150 mg hver tredje måned) reduserer forekomst av kardiovaskulære hendelser hos pasienter med etablert koronarsykdom. Risikoreduksjonen for primært endepunkt ble angitt å være 15 % i gruppen som fikk 150 mg canakinumab vs. gruppen som fikk placebo.

Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS)

Tross optimal sekundærprofylaktisk medikasjon får 5-10 % av pasienter med kardiovaskulær sykdom nye hendelser hvert år. Formålet med COMPASS-studien var å undersøke om rivaroxaban alene eller i kombinasjon med aspirin er en bedre sekundærprofylaktisk strategi enn aspirin alene.

Inklusjonskriteriene i studien var stabil koronarsykdom, perifer arteriell sykdom eller begge deler. Hos pasientene som hadde gjennomgått hjerteinfarkt, var

gjennomsnittlig tid siden en akutt hendelse 7,1 år. Eksklusjonskriterier var bl.a. indikasjon for dobbel platehemming eller antikoagulasjon, høy blødningsrisiko, nylig hjerneslag eller gjennomgått hjerneblødning og alvorlig nyresvikt eller hjertesvikt. Pasientene ble delt i grupper som fikk aspirin 100 mg daglig (n=9126), rivaroxaban 5 mg x 2 daglig (n=9117) eller rivaroxaban 2,5 mg x 2 i kombinasjon med aspirin 100 mg daglig (n=9152). Gjennomsnittsalderen i alle gruppene var 68 år, og i alle gruppene var det omtrent 22 % kvinner. 91 % av pasientene hadde koronarsykdom, og 27 % hadde perifer karsykdom. Kolesterolnivå og blodtrykk var likt i alle gruppene, og røykere og pasienter med diabetes var også likt fordelt.

Primært endepunkt var sammensatt av kardiovaskulær død, hjerneslag eller hjerteinfarkt. Studien ble stoppet etter 23 måneder pga. signifikant lavere forekomst av primært endepunkt i gruppen som fikk kombinasjonsbehandling med aspirin og rivaroxaban sammenlignet med gruppen som fikk aspirin alene (HR 0,76, KI 0,66-0,86, P < 0,001). Det var flere alvorlige blødninger i gruppen som fikk kombinasjonsbehandlingen (HR 1,7, KI 1,4-2,05, P<0,001), men det var ingen forskjell i intrakraniell eller fatale blødninger mellom gruppene. Risikoen for død var lavere i gruppen som fikk kombinasjonsbehandling enn i gruppen som fikk kun aspirin (HR 0,82, KI 0,71-0,96, P=0,01). Det var ingen forskjell i primært endepunkt mellom gruppen som fikk kombinasjonsbehandling og gruppene som fikk kun rivaroxaban, men i gruppen som fikk rivaroxaban alene var det flere alvorlige blødninger. Netto klinisk gevinst av kombinasjonsbehandlingen versus aspirin alene ble angitt til 20 %.

Etter at resultatene fra COMPASS-studien var lagt fram ble de diskutert av Eugene Braunwald. Han mente at dette var et viktig bidrag til feltet *trombokardiologi* og at retningslinjene for sekundærprofylakse ved kardiovaskulær sykdom må endres som følge av disse resultatene.

Referanser

1. P.M. Ridker et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. N Engl J Med 2017; 377:1119-1131.
2. J.W. Eikelboom et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. N Engl J Med. 2017 Aug 27. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1056/NEJMoa1709118
3. P.M. Ridker et al. Effects of interleukin-1β inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomized, double-blind placebo-cobtrolled trial. Lancet 2017 Aug 27. [Epub ahead of print]. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32247-X.

ORION 1

Leif Erik Vinge, Medisinsk avdeling, Diakonhjemmet Sykehus

Under årets ESC-møte ble mer data rundt dose og doseintervall for inclisiran vist. Men før diskusjon av dette mener jeg det er formålstjenlig å redegjøre noe mer for behandlingsprinsippet da dette er en terapiform jeg regner med flere lesere av *Hjerteforum* ikke er så godt kjent med. Incliseran er et såkalt siRNA (small interfering RNA) som regulerer mRNA (messenger RNA) som koder for PCSK9. Forskerne Mellow og Fire ble i 2006 tildelt nobelprisen for deres forskning på det såkalte RISC-komplekset (RNA-induced silencing complex) og definerte med dette en ny æra med introduksjon av det såkalte transkriptomet. Kun 10 % av vårt genom koder for protein, og eventuell funksjon av de resterende 90 % var lenge ukjent. Mellow og Fire viste at en del av dette såkalte ikke-kodende genomet vårt var langt fra hvilende, men kodet for regulatorisk RNA som ikke utgjorde templat for proteiner, men hadde som funksjon regulering av kodende mRNA, enten ved nedbrytning av mRNA eller hindring av translasjon (proteinproduksjon). Disse regulatoriske RNA blir dannet som lengre forløpere i cellekjernen

(pri-miRNA), blir enzymatisk spaltet og aktivt transportert ut i cytoplasma. I cytoplasma blir den noe kortere forløperen igjen spaltet med dannelse av et såkalt modent mikroRNA (miRNA). miRNA blir så lastet opp i RISC-komplekset hvor det baseparrer med proteinkodende mRNA med resultat nedbrytning av dette mRNA eller hindring av translasjon. På denne måte regulerer miRNA mengden protein som blir produsert. Siden oppdagelsen av dette fenomen i eukaryote celler for ca. 15-20 år tilbake har svært mye skjedd. Tidlig fant man ut at man kunne lage kunstige miRNA (rekombinante miRNA/siRNA) for å «on-demand» kunne regulere nivået av bestemte mRNA (og derav bestemte protein). I senere år har det vært en ytterligere utvikling der kjemisk modifisering av siRNA har medført større grad av *in vivo* stabilitet og tillatt cellulær målstyring. I dag foreligger flere titalls kliniske fase I- og II-studier på flere forskjellige sykdommer der dette behandlingsprinsippet benyttes. siRNA er per i dag kanskje det mest lovende behandlingsprinsippet for induksjon av såkalt RNA interference (RNAi), men det finnes også andre måter å regulere mRNA-stabilitet og -funksjon på som kan være verdt i kjenne til. En av disse er benyttelse av såkalt antisense RNA der kjemisk modifisert RNA baseparrer med spesifikt mRNA som igjen medfører at enzymer som bryter ned RNA (RNAser) spalter og inaktiverer mRNA. Da antisense RNA er kjemisk modifisert på en slik måte at det er RNAse-stabilt vil det kunne «hoppe over» til et nytt mRNA og starte prosess igjen.
Et annet behandlingsprinsipp er velegnet ved medfødte genetiske sykdommer der et protein grunnet mutasjon enten blir for kort eller inaktivert grunnet mutasjonen. Med såkalt «exon-skipping» introduseres korte, spesifikke oligonucleotider som gjør at man kan «hoppe over» det muterte, sykdomsinduserende exonet (kodende deler i genomet) i prosessen der de ulike exoner settes sammen til et langt kodende mRNA. Dette er et behandlingsprinsipp som blant annet teoretisk er velegnet ved Duchennes muskeldystrofi og der sågar det allerede foreligger et FDA-godkjent medikament (dog omdiskutert).

Tilbake til incliseran: Som over nevnt er dette et siRNA som målstyrer mot mRNA for PCSK9. Incliseran er et siRNA som både er RNAse stabilt, men også endemodifisert på en slik måte at det opptas utelukkende i hepatocytter. I og med at PCSK9 primært er uttrykt i hepatocytter vil over nevnte endemodifisering gi akkumulering av medikament der det skal virke og redusere risiko for systemiske bivirkninger. Under årets ACC-møte i Washington ble den primære fase II-studien presentert. Her ble det vist at man fikk en langvarig og dose-avhengig reduksjon av PCSK9 og LDL ved bruk av incliseran og på de høyeste dosene faktisk like god effekt som vist for de nå klinisk tilgjengelige antistoffene mot PSCK9. I samme studie ble det rapportert fravær av bivirkninger. Under årets ESC-kongress ble mange av de samme data presentert, men nå farmakodynamiske data som dokumenterte nødvendig dose og doseintervaller for langvarig og signifikant reduksjon av PSCK9. I følge studielederne holdt det med en 300 mg dose på dag 0, dag 90, dag 270 og deretter hver 6. måned for å oppnå en kumulativ dosereduksjon av LDL-kolesterol på rundt 50 %. Under samme presentasjon ble sikkerhetsdata etter et års behandling presentert, igjen uten påviste bivirkninger. Forskerne mente at summen av individuell behandlingstid, her 250 pasientår, uten påviste komplikasjoner/bivirkninger var betryggende i henhold til sikkerhet for dette nye behandlingsprinsippet.

Etter min mening er dette et spennende behandlingsprinsipp, og dataene på incliseran vedrørende reduksjon av PCSK9 og LDL er svært overbevisende. Det pågår nå en fase III-studie på incliseran, og jeg vil bli svært overasket om resultatene i henhold til primært endepunkt av denne studien blir vesentlig annerledes enn de vi så i FOURIER-studien. siRNA mot PCSK9 (og for så vidt et hvert annet mRNA) er lett å lage, og produksjonskostnadene må være betydelig lavere enn for «deres» konkurrerende medikamentklasse, her humaniserte antistoff mot PCSK9. I og med at denne behandlingen vil være over lang tid er forskjellen på etter hvert to injeksjoner per år for incliseran mot f.eks. evolocumab og alirocumab sine 12-26 injeksjoner per år åpenbart et viktig poeng i henhold til pasientetterlevelse. Derimot har vi så å si ingen erfaring med langtidsbruk av siRNA. Utsagnet om

fravær av bivirkninger og komplikasjoner basert på «250 pasientår» er for meg lek med tall og lite betryggende. Prekliniske studier har avdekket flere alvorlige både *on-target*- og *off-target*-bivirkninger som inkluderer immunaktivering, cytopenier og autoimmunitet. Skulle slikt oppstå under behandling der depot-effekten av medikament er måneder til år (som tross alt er angitt å være en stor fordel med incliseran) har man i dag ingen mulighet til å reversere effekten på kort sikt.

CASTLE AF

CASTLE AF (Catheter Ablation Versus Standard Conventional Treatment In Patients With Left Ventricular DysfunctionAnd Atrial Fibrillation) var en forskerinitiert, randomisert, prospektiv multisenterstudie med primært formål å avklare hvorvidt pasienter med systolisk hjertesvikt og atrieflimmer profitterte på radiofrekvensablasjons (RFA)-behandling i henhold til harde endepunkt (død og hjertesvikthospitaliseringer). Inklusjonskriteriene var tilstedeværelse av symptomatisk paroksystisk eller persisterende atrieflimmer, behandlingssvikt (fravær av effekt, bivirkninger eller motvillighet) på ett eller flere antiarytmika, EF under 35 %, NYHA-funksjonsklasse > II og allerede implantert ICD/CRT-D med mulighet for hjemmemonitorering (indikasjon både primær- og sekundærprofylakse). 3013 pasienter ble screenet, 397 pasienter inkludert og randomisert og etter ytterligere 5 uker med «run-in» endte studien opp med 179 pasienter i RFA-gruppen og 184 pasienter i gruppen med konvensjonell behandling. Studien tillot endring av behandlingsstrategi (og derav eksklusjon av pasienter) som medførte at gruppene til slutt endte opp med 153 pasienter i RFA-gruppen og 165 pasienter i konvensjonell behandlingsgruppe. RFA-behandlingen var lungeveneisolasjon, evt. ytterligere lesjoner (i henhold til operatørpreferanse). Pasientene ble vurdert ved 3, 4, 12, 24, 36, 48 og 60 måneder med ICD-/CRT-D-avlesning, vurderinger i henhold til hendelser, 6-minutters gangtest, endring av medikamenter, blodtrykk, NYHA-funksjonsklasse, ekkokardiografi og livskvalitetsparametre. Studien var signifikant i henhold til de primære endepunktene med både en totalreduksjon av det sammensatte endepunkt (død og hjertesvikthospitaliseringer) i RFA-gruppen, en signifikant relativ risikoreduksjon av totaldød på 47 % og reduksjon av hjertesvikthospitalisering på 44 % etter 60 måneder. I tillegg var flere av de sekundære endepunktene signifikant redusert med bl.a. en betydelig lavere totalbyrde av atrieflimmer i RFA-gruppen (ca. 25 % vs. ca. 70 %). Vedrørende komplikasjoner av de ulike behandlingene var det ikke uventet numerisk høyere forekomst av typiske RFA-komplikasjoner i RFA-gruppen, men antall cerebral infarkter i RFA-gruppen var numerisk sett lavere enn i gruppen som fikk konvensjonell behandling (7 vs. 12).

Denne studien er viktig da det viser at RFA-behandling i denne utvalgte gruppen kan redusere harde endepunkter. Det er derimot viktig å presisere at studiens inklusjonskriterier og design ikke tillater ekstrapolering til andre grupper. Studiepasientene var relativt unge, de fleste var i lav NYHA-funksjonsklasse og få hadde hatt atrieflimmer over lengre tid. Dette kan tolkes i retning av at studien selekterte pasienter fra totalgruppen av pasienter med hjertesvikt og atrieflimmer som i større grad var beskyttet mot RFA-komplikasjoner og kanskje var mer tilgjengelige for behandlingseffekt.

RACE 3

RACE (Routine Versus Aggressive Upstream Rhythm Control For Prevention Of Early Atrial Fibrillation In Heart Failure)-3 var en forskerstyrt, prospektiv, randomisert «open label» multisenterstudie (14 sentra i Nederland, 2 i Storbritannia) der hypotesen var at aktive tiltak for å bedre risiko ved livsstil- og medikamentell intervensjon av pasienter med persisterende arieflimmer og hjertesvikt ga høyere forekomst av sinusrytme et år etter inklusjon i studien. Pasienter som ble inkludert hadde persisterende atrieflimmer med varighet over 7 dager, men under 6 måneder, debut av atrieflimmer for under 5 år siden og ikke gjennomgått mer enn én elektrokonvertering. Pasientene måtte samtidig ha klinisk hjertesvikt, enten med ejeksjonsfraksjon (EF) over 45 % og NYHA-funksjonsklasse II-III med forøket proBNP eller med EF under 45% og NYHA-funksjonsklasse I-III. Eksklu-

sjonskriterier var paroksystisk atrieflimmer eller asymptomatisk atrieflimmer, behandling med antiarytmisk medikasjon, EF under 25 %, NYHA-funksjonsklasse IV, bruk av mineralkortikoidreseptorantagonist (MRA), venstre atriumdiameter over 50 mm og manglende tilgjengelighet for trening. Inkluderte pasienter ble randomisert til aktiv intervensjon eller konvensjonell behandling. Aktiv intervensjon var oppstart med MRA, statiner (eller opptitrering) og ACE-hemmer/angiotensin II-reseptorantagonist (eller opptitrering) samt livsstilsintervensjoner bestående av trening, ernæringstiltak/kalorirestriksjon og rådgivning. 3 uker etter randomisering ble pasientene elektrokonvertert, og pasienter fra begge grupper var så uten restriksjoner i henhold til forsøk på rytmestabilisering og hjertesviktbehandling. Livsstilsintervensjonene og rådgivning ble opprettholdt i aktiv arm gjennom det påfølgende året. Ett år etter inklusjon var det store forskjeller på gruppene i henhold til medikamentell behandling med signifikant betydelig høyere bruk av MRA og statiner i aktiv arm. Det var ingen signifikante forskjeller på senere elektrokonverteringer, bruk av amiodaron eller radiofrekvensablasjon (RFA) (men numerisk sett var det 4% i aktiv arm vs. 2% i konvensjonell arm som hadde fått utført RFA). Det primære endepunkt var signifikant forskjellig mellom gruppene ved at 75 % av pasientene i aktiv arm hadde sinusrytme vs. 63 % i konvensjonell arm.

Studien er av betydning da den viser at en mer aktiv intervensjon, både medikamentelt og ved livsstilsendringer, vil kunne redusere atrieflimmerbyrde hos pasienter med hjertesvikt. Funnene støtter også flere assosiasjonsstudier der det er påvist sammenheng mellom ulike risikofaktorer og forekomst av atrieflimmer. Slik aktiv intervensjon vil overveiende sannsynlig medføre bedre livskvalitet for utvalgte pasienter. Hvor generaliserbare funnene er i denne studien er derimot noe usikkert. Med angitte inklusjonskriterier og eksklusjonskriterier tok det 17 sentra 6 år å inkludere 246 pasienter.

RACE 3

Sara Reinvik Ulimoen, Hjertemedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus, Ullevål

De første resultatene fra den nederlandske RACE 3-studien ble presentert på årets ESC kongress. RACE 3 er en prospektiv, randomisert, åpen, multisenter studie der 250 pasienter med persisterende atrieflimmer av mer enn 6 måneders varighet med planlagt elektrokonvertering og mild til moderat hjertesvikt, ble inkludert. Hypotesen var at behandling med såkalt «upstream therapy» som har til hensikt å forebygge eller redusere atrial strukturell remodellering assosiert med atrieflimmer, i større grad enn konvensjonell behandling alene skulle bidra til å opprettholde stabil sinusrytme. Hittil har slik behandling stort sett vist skuffende resultater i sekundærprevensjon av atrieflimmer, til tross for en del lovende studier på primærprevensjon. Det har derfor vært antatt at slik behandling har størst potensiale for effekt dersom remodelleringsprosessen ikke allerede har kommet for langt.

Pasientene ble randomisert til 2 forskjellige rytmekontrollstrategier: konvensjonell rytmekontroll i hht. retningslinjer eller rytmekontroll med tillegg av såkalt aggressiv «upstream therapy». Begge grupper fikk vanlig rytmekontrollbehandling med antiarytmika, konvertering(er) og evt. ablasjonsbehandling samt optimal hjertesviktbehandling. «Upstream therapy»-gruppen fikk i tillegg medikamentell behandling med høyeste tolererte doser av ACE-hemmer/angiotensin II-reseptor (A2)-blokker, mineralkortikoidreseptorantagonist (MRA) og statiner i tillegg til trening 2-3 ganger pr uke og konsultasjon hos spesialsykepleier hver 6. uke med fokus på treningsvaner, diettrestriksjoner, røykeslutt og medikamentbruk.

Konvensjonell rytmekontroll	Rytmekontroll med «upstream therapy»
Etter behov: Antiarytmika, konvertering(er), ablasjonsbehandling	Etter behov: Antiarytmika, konvertering(er), ablasjonsbehandling
Hjertesvikt behandling i hht. retningslinjer	Hjertesviktbehandling i hht. retningslinjer
	ACE-hemmer/A2-blokker, MRA og statin, alle titrert til høyeste tolererte dose
	Supervisert trening 2-3 x/uke
	Rådgivning hos spesialsykepleier hver 6. uke • Treningsvaner • Diettrestriksjoner (salt, væske) • Røykeslutt • Oppmuntring til å følge foreskrevet medikamentell og ikke-medikamentell behandling

Det primære endepunktet var vedvarende sinusrytme etter 12 måneders oppfølgningstid, vurdert med 7-døgns Holter.

Det viste seg at signifikant flere pasienter beholdt sinusrytme i gruppen som fikk «upstream therapy» (89/119 pasienter, 75 %) sammenliknet med kontrollgruppen som bare fikk konvensjonell behandling (79/126 pasienter, 63 %, p=0,021). Det var ingen forskjeller i bruk av antiarytmika eller antall elektrokonverteringer mellom gruppene. Begge behandlingsprinsippene var godt tolererte.

Dette er spennende resultater og viser at forebyggende tiltak inkludert livsstilsendringer kan være et nyttig tillegg til konvensjonell behandling og bidra til å øke tiden i sinusrytme hos pasienter med atrieflimmer. En slik bred tilnærming vil kreve kompetente og interesserte helsearbeidere og samarbeid mellom flere faggrupper. Kanskje tiden er kommet for å opprette spesialiserte atrieflimmerpoliklinikker ved flere norske sykehus?

RE-DUAL PCI - FÆRRE BLØDNINGER MED «DOBBELTBEHANDLING» MED DABIGATRAN SAMMENLIKNET MED TRIPPELBEHANDLING MED WARFARIN

Sigrun Halvorsen, Hjertemedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus, Ullevål

Cirka 20-30 prosent av pasientene med atrieflimmer har samtidig koronarsykdom og kan ha behov for PCI og/eller rammes av hjerteinfarkt. Standardbehandling for disse pasientene etter hjerteinfarkt og/eller PCI har tradisjonelt vært trippelbehandling med warfarin og dobbel blodplatehemming. Økende bruk av non-vitamin K-antagonist orale antikoagulantia (NOAK) ved atrieflimmer har skapt behov for studier som viser om det er like effektivt og trygt å erstatte warfarin med NOAK som del av slike behandlingsregimer. I tillegg har den økte blødningsrisiko ved trippelbehandling utløst behov for å undersøke om enklere behandlingsregimer kunne være like gode. Det var derfor knyttet store forventninger til RE-DUAL PCI-studien som ble presentert på ESC-kongressen i år og samtidig publisert online i *The New England Journal of Medicine* (1).

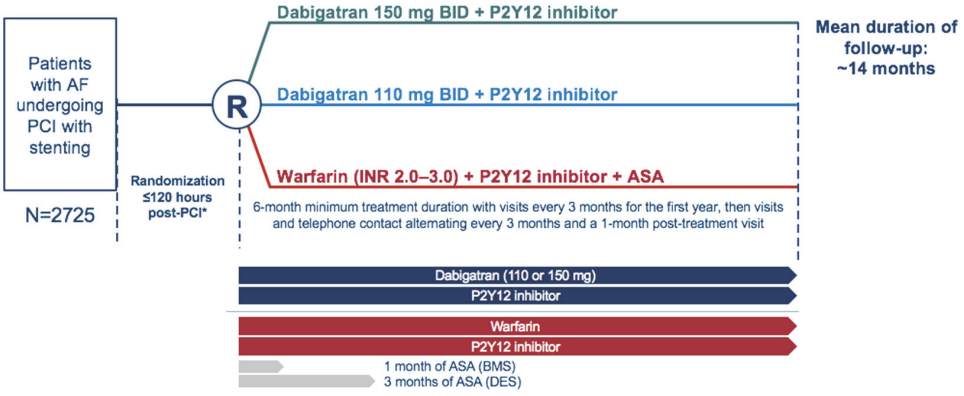
Studien sammenliknet trippelbehandling med warfarin med et noe enklere «dobbelt»-regime med en NOAK (dabi-

gatran). Til sammen 2725 pasienter med atrieflimmer som gjennomgikk PCI, ble randomisert til en av tre armer: 1) dabigatran (Pradaxa®) 150 mg to ganger daglig pluss en $P2Y_{12}$-hemmer, 2) dabigatran 110 mg to ganger daglig pluss en $P2Y_{12}$-hemmer eller 3) trippelbehandling med warfarin, en $P2Y_{12}$-hemmer og acetylsalisylsyre (ASA). ASA ble seponert etter 1 måned hos pasienter som fikk metallstent og etter tre måneder hos dem som fikk medikamentstent (figur 1). Median behandlingstid i studien var 14 måneder. Når det gjaldt $P2Y_{12}$-hemmer, kunne man velge mellom klopidogrel og tikagrelor, men 88 % av pasientene fikk behandling med klopidogrel. Pasienter med nylig gjennomgått hjerneslag eller alvorlig blødning ble ekskludert.

Denne multisenter studien inkluderte pasienter fra 41 land, og 57 pasienter fra Norge var med. Ca. 75 % av pasientene var menn, og gjennomsnittsalder var rundt 70 år. Gjennomsnittlig CHA_2DS_2-VASc-skår var mellom 3 og 4, og ca. 50 % av pasientene hadde akutt koronarsyndrom. Mer enn 80 % av pasientene fikk behandling med medikamentstent. Gjennomsnittlig tid i terapeutisk område hos gruppen som fikk warfarin trippelterapi var 64 %.

Det primære endepunkt i studien var forekomst av blødninger (*ISTH major or clinical relevant non-major bleeding*). Studien viste at det var signifikant lavere forekomst av blødninger i begge gruppene som fikk dobbelterapi med dabigatran/klopidogrel enn i gruppen som fikk trippelterapi med warfarin. Risikoreduksjonen var på 48 % i gruppen som fikk dabigatran 110 mg x 2 (hasardratio (HR): 0,52; 95 % KI: 0,42–0,63), og 28 % i gruppen som fikk dabigatran 150 mg x 2 (HR: 0,72; 95 % KI: 0,58–0,88). Også dersom man kun så på alvorlige blødninger, var det signifikant reduksjon i begge gruppene som fikk dabigatran dobbelterapi. Forekomst av intrakranielle blødninger var redusert fra 1% ved trippelterapi til 0,1 % og 0,3 % i de to dabigatrangruppene.

Studien hadde ikke styrke til å påvise en eventuell forskjell i iskemiske eller tromboemboliske hendelser mellom gruppene, men det var prespesifisert at man skulle teste for *non-inferiority* med hensyn til et kombinert endepunkt som besto av død, hjerteinfarkt, hjerneslag eller ikke-planlagt revaskularisering. De to gruppene som fikk dobbelterapi med dabigatran, ble analysert samlet for dette endepunktet. Sammenliknet med standard trippelterapi med warfarin var det ingen økning i slike iskemiske hendelser i dabigatran-gruppene sammenliknet med trippelterapi med warfarin. Dersom man imidlertid så på de to dabigatran-gruppene separat og sammenliknet dem med trippelterapi, var det en numerisk økning i død, hjerteinfarkt, stenttromboser og hjerneslag i den gruppen som fikk dabigatran 110 mg x 2 pluss klopidogrel sammenliknet med warfarin trippelterapi. Det betyr at vi vil være forsiktige med å anbefale dabigatran 110 mg x 2 som del av denne dobbelterapien. Dersom man skal velge dobbelterapi med dabigatran, bør man nok velge dabigatrandosen 150 mg x 2.



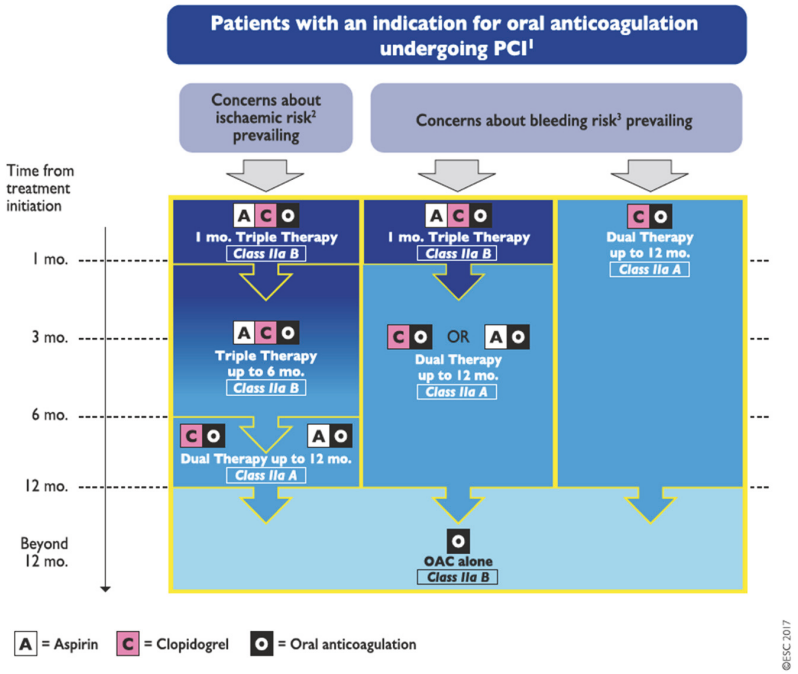
Figur 1. Design av RE-DUAL PCI-studien

Studien konkluderte med at dobbelterapi med dabigatran reduserte risiko for blødning signifikant sammenliknet med trippelterapi med warfarin og at det tilsynelatende ikke var noen økning i iskemiske hendelser hos dem som fikk dobbelterapi med dabigatran. RE-DUAL PCI-studien gir støtte for at vi kan erstatte trippelbehandling med warfarin med dobbeltbehandling med dabigatran for utvalgte pasienter, særlig dem med høy blødningsrisiko.

Etter min mening er det etterlengtet og veldig bra at vi får studier på dette feltet. Vi har manglet randomiserte studier som har undersøkt om vi kan erstatte warfarin med de nye orale antikoagulantia som del av trippelbehandling og om det finnes enklere regimer som er like effektive som trippelbehandling. I fjor høst ble PIONEER-studien presentert på AHA-kongressen. Dette var en tilsvarende studie med rivaroksaban (2), som viste at dobbelterapi med rivaroksaban og klopidogrel reduserte risiko for alvorlig blødning sammenliknet med trippelterapi med warfarin. På samme måte som i RE-DUAL-studien manglet også PIONEER styrke til å sammenlikne iskemiske endepunkter. Det er grunnen til at vi fortsatt er litt usikre på om slik dobbelterapi er like effektiv som trippelterapi til å hindre nye hjerteinfarkt og hjerneslag. Det pågår en tredje studie med apiksaban versus warfarin og dobbel versus enkel blodplatehemning (2x2 faktoriell design; AUGUSTUS) som skal inkludere nesten 5000 pasienter, og vil gi oss ytterligere informasjon om hvordan vi best kan håndtere disse pasientene.

At man får færre blødninger ved å gå fra tre til to medikamenter, er vel ikke overraskende, med det er nødvendig å få det dokumentert slik det nå er gjort. Denne dobbelterapien blir et viktig behandlingsalternativ til pasienter med atrieflimmer som gjennomgår PCI og har høy blødningsrisiko. Dette ble det også åpnet for i de nye ESC-retningslinjene for dobbel blodplatehemning som ble publisert samtidig (3) (figur 2). Det er viktig å merke seg at administrasjon av ASA og klopidogrel før og under PCI-prosedyren er anbefalt *uavhengig* av behandlingsstrategi.

For pasienter med normal blødningsrisiko vil vi vel fortsatt holde på en periode



Figur 2. De siste anbefalinger fra ESC når det gjelder dobbel blodplatehemming (DAPT) hos pasienter med indikasjon for oral antikoagulasjon som gjennomgår PCI.

med trippelterapi (1-6 måneder), i tråd med de oppdaterte retningslinjene (figur 2).

Referanser

1. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al; RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. N Engl J Med. 2017 Aug 27. [Epub ahead of print]. doi: 10.1056/NEJMoa1708454.
2. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial
3. fibrillation undergoing PCI. N Engl J Med. 2016;375:2423-2434.
4. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the
5. European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for
6. Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2017 Aug 26. [Epub ahead of print]. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419.

NYE ESC-RETNINGSLINJER FOR DIAGNOSTIKK OG BEHANDLING AV HJERTEKLAFFSYKDOM

Eva Gerdts[1,2] og Stig Urheim[2], [1]Klinisk institutt 2, Universitetet i Bergen og [2]Hjerteavdelingen, Haukeland universitetssjukehus

Nye felles retningslinjer for diagnostikk og behandling av hjerteklaffsykdom fra European Society of Cardiology (ESC) og European Society of Cardiothoracic Surgeons (EACTS) ble presentert på årets ESC-kongress (Eur Heart J 2017;38:2739–2786; doi:10.1093/eurheartj/ehx391). En rekke sesjoner fokuserte på ulike deler av retningslinjene, og hjerteklaffsykdom er også et planlagt hovedfokus på neste års ESC-kongress i München som oppfølging til den rivende utvikling vi har sett innenfor dette feltet de senere år som følge av implementering av nye avbildingsmetoder og nye kateterbaserte metoder for behandling av hjerteklaffsykdom.

Generelle kommentarer

En viktig premiss for optimal diagnostikk og behandling av dagens pasienter med hjerteklaffsykdom er at utredning, valg av behandlingsstrategi og gjennomføring av behandlingen foregår på sentre som har den nødvendige spesialkompetanse og erfaring. ESC-retningslinjene anbefaler organisering av dette arbeidet i hjerteklaffklinikker (*Heart Valve Clinics*) og at det etableres et hjerteklaffteam (*Heart Valve Team*) med særlig ansvar for vurdering av høyrisikopasienter og pasienter med asymptomatisk alvorlig hjerteklaffsykdom. Et hjerteklaffteam anbefales å være sammensatt av spesialist i kateterbasert behandling av hjerteklaffsykdom, hjertekirurg, hjerteanestesiolog og spesialist i hjerteavbilding (*imaging*), som ved behov konsulterer geriater, fastlegen, hjertesviktspesialist eller elektrofysiolog. De nye retningslinjene inneholder også detaljert informasjon om hvilke avbildingsmodaliteter og rutiner for kvalitetskontroll som bør være implementert i et hjerteklaffsenter. Behovet for systematisk utredning av skrøpelighet hos eldre høyrisikopasienter med hjerteklaffsykdom ble understreket.

Ved utredning av hjerteklaffsykdom er klinisk vurdering og ekkokardiografi fortsatt startpunktet. Retningslinjene understreker viktigheten av at denne startvurderingen gjøres av personell med tilstrekkelig kompetanse. Ved denne vurderingen avklares det om det foreligger alvorlig hjerteklaffsykdom, hva som er årsaken til denne, om pasienten har symptomer og i så fall om disse skyldes hjerteklaffsykdommen og det legges en plan for videre oppfølgning. Spesialistkandidatene i hjertesykdommer får den nødvendige kompetanse ved å arbeide ved sykehus med hjertekirurgi og etablert hjerteklaffteam. I

de nye retningslinjene for utdanning av hjertespesialister i Norge er det fra 2018 krav at utdanningskandidaten som ledd i spesialiseringen skal ha gjennomført minst 150 superviserte transtorakale ekkokardiografier ved sykehus med hjertekirurgi. På sikt vil dette føre til økt kompetanse i vurdering av hjerteklaffsykdom også ved mindre spesialiserte norske sykehus.

Aortaklaffestenose

Doppler-ekkokardiografi er den foretrukne metode for å vurdere alvorlighetsgraden av aortastenose (AS). I de nye ESC-retningslinjene er måling av blodstrømshastighet og gradient over aortaklaffen utgangspunktet for vurderingen av AS, og dette gir utgangspunkt for 4 potensielle scenarioer:

1. Dersom det foreligger en forkalket aortaklaff med blodstrømshastighet ≥ 4 m/s og middelgradient ≥ 40 mm Hg, så foreligger det en alvorlig AS.
2. Det trekkes fram at dette forutsetter at den høye hastighet ikke kan forklares av anemi, arteriovenøs fistel eller hypertyreose. I så fall må ny vurdering gjøres når dette er korrigert.
3. Dersom det foreligger en forkalket aortaklaff med blodstrømshastighet < 4 m/s og middelgradient < 40 mm Hg, men et klaffeåpningsareal > 1,0 cm^2, så foreligger det en moderat AS.
4. Dersom det foreligger en forkalket aortaklaff med blodstrømshastighet < 4 m/s og middelgradient < 40 mm Hg, men et klaffeåpningsareal ≤ 1,0 cm^2, så foreligger det en inkonsistent gradert AS. Videre utredning må da avklare om det er en moderat eller alvorlig AS som de facto foreligger.

Hos pasienter med asymptomatisk alvorlig AS som er fysisk aktive anbefales tilleggsundersøkelse med belastningstest (arbeids-EKG) for å demaskere eventuelle symptomer.

Utredning av pasienter med *inkonsistent gradert AS* følger stort sett anbefalinger også gitt i de amerikanske retningslinjene for hjerteklaffsykdom i 2014, hvor man ikke anbefaler rutinemessig indeksering av aortaklaffeåpningsarealet for kroppsoverflaten og hvor beregning av *flow*-status er nøkkel for videre vurdering. *Flow*-status anbefales målt med slagvolum (SV) indeksert for kroppsoverflate (SV/bsa), og lav *flow* foreligger hvis SV/bsa ≤ 35 ml/m^2. Dersom *flow* er normal (SV/bsa >35 ml/m^2), så er det usannsynlig at alvorlig AS foreligger. Hos pasienter med *inkonsistent gradert AS og lav flow* (SV/bsa ≤ 35 ml/m^2) anbefales hos dem *med ejeksjonsfraksjon (EF) < 50 %* en supplerende dobutamin-stressekkokardiografi for å vurdere *flow*-reserve. Dersom pasienten under dobutamin-stressekkokardiografien får økning av aortaklaffens åpningsareal til > 1,0 cm^2, så foreligger en pseudoalvorlig AS som ikke trenger behandling med klaffeskifte. Dersom det ikke tilkommer slik økning i aortaklaffens åpningsareal, foreligger sannsynligvis en alvorlig AS, men supplerende utredning som beskrevet i tabell 1 anbefales. Hos pasienter med *inkonsistent gradert AS og lav flow* (SV/bsa ≤ 35 ml/m^2), *som har normal EF* (EF ≥ 50%), så anbefales supplerende utredning som beskrevet i tabell 1.

Pasienter med *inkonsistent gradert AS* og lav *flow* (SV/bsa ≤ 35 ml/m^2) bør generelt henvises til vurdering ved hjerteklaffsenter hvor man har alle aktuelle avbildingsmetoder tilgjengelige og tilstrekkelig erfaring til å kvalitetssikre at pasienten får

Tabell 1. *Supplerende faktorer i utredning av pasienter med inkonsistent gradert AS lav flow og normal EF som taler for at det foreligger alvorlig AS.*

Kliniske faktorer	Alder > 70 år
	Typiske symptomer uten annen forklaring
Ekkokardiografi	Venstre ventrikkelhypertrofi
	Redusert langaksefunksjon med global longitudinal *strain*
	Middelgradient 30-39 mm Hg
	Klaffeareal ≤ 0,80 cm^2
CT	Aortaklaffens kalsiumskår >1200 hos kvinner og >2000 hos menn tilsier at alvorlig AS er sannsynlig
Alternativ bestemmelse av *flow* med 3-dimensjonal transøsofageal ekko, CT eller MR	

CT, computer tomografi, MR, magnetrøntgen

riktig diagnose og behandlingsråd. I første omgang bør det da gjøres en ny kvalifisert transtorakal ekkokardiografi for å avklare at det foreligger målefeil.

Et etablert hjerteklaffteam bør vurdere resultat av AS-utredningen og beslutte behandlingsanbefaling hos den enkelt pasient. Detaljerte anbefalinger for hvordan ulike faktorer bør vektes finnes i de nye ESC-retningslinjene, men pasientens ønske bør også tas med i vurderingen (tabell 2).

Invasiv koronar angiografi er standard preoperativ undersøkelse for menn > 40 år og postmenopausale kvinner som utredes for behandling av alvorlig AS (I C-anbefaling). Koronar CT-angiografi kan brukes alternativt ved lav sannsynlighet for koronarsykdom og der det er økt risiko ved invasiv prosedyre (IIa C-anbefaling). For pasienter som skal behandles med kateterbasert klaffeskifte (TAVR), anbefales CT for kartlegging av aortarotens dimensjon og tilganger. Bemerk også at transøsofageal ekkokardiografi for peroperativ monitorering og vurdering av behandlingsresultat anbefales.

Tabell 2. *Faktorer som vektlegges ved anbefaling av kirurgisk (SAVR) versus kateterbasert (TAVR) aortaklaffeskifte ved symptomatisk alvorlig AS.*

	Favør TAVR	Favør SAVR
STS/EuroSCORE II < 4%		x
STS/EuroSCORE II ≥ 4%	x	
Betydelig komorbiditet	x	
Alder < 75 år		x
Alder ≥ 75 år	x	
Tidligere hjertekirurgi	x	
Skrøpelighet	x	
Redusert mobilitet	x	
Endokarditt		x
Femoral tilgang	x	
Manglende TAVR-tilganger		x
Sekvele etter brystbestråling	x	
Porselenaorta	x	
Brystdeformitet	x	
Lav sinushøyde		x
For liten eller for stor annulus for TAVR		x
Bikuspid aortaklaff		x
Trombe i aorta eller venstre ventrikkel		x
Behov for annen hjertekirurgi		x
Behov for myektomi		x
Aneurisme i aorta ascendens		x

Mitralinsuffisiens

«State of the art»-behandling av klaffesykdom i henhold til retningslinjene forutsetter riktig diagnostikk og risikostratifisering. Det betyr at vi i tillegg til kvalitativ bedømming også må tilstrebe kvantitering av klaffesykdommen. Ved mitralinsuffisiens betyr det at vi benytter beregning av PISA der dette er mulig i tillegg til volumetrisk beregning. Således kan vi angi effektivt regurgitasjonåpningsareal (EROA), regurgitasjonsvolum og regurgitasjonsfraksjon. Kvantitering av sekundær mitrallekkasje er mest utfordrende, hvor PISA ofte underestimerer. Tilleggskriterier ved stor mitralinsuffisiens er remodellert venstre ventrikkel og dilatert venstre atrium (> 60 ml/m^2).

Det er ingen store endringer i retningslinjene vedrørende behandling av mitral- og trikuspidalinsuffisiens. Det er foretatt moderate justeringer i styrken på noen av anbefalingene, men fortsatt er «level of evidence» kategori C, altså i stor grad basert på ekspertuttalelser. Indikasjon for å behandle asymptomatiske pasienter med stor primær (degenerativ) mitralklaffelekkasje er styrket (IIa), forutsatt lav operasjonsmortalitet, klaffereparasjon med høy suksessrate og utført i såkalt hjerteklaffsenter. Vi legger merke til at behandling av moderat funksjonell mitralinsuffisiens ved samtidig koronar bypassoperasjon er falt ut av retningslinjene, i hovedsak basert på data fra Michler et al. (N Engl J Med 2016; 374: 1932-41), hvor man ikke fant tilleggsgevinst i å behandle mitrallekkasjen. Behandling av stor funksjonell mitralinsuffisiens er først og fremst symptomatisk, idet vi fortsatt mangler studier som viser økt overlevelse. Pasienter med stor sekundær mitralinsuffisiens uten indikasjon for revaskularisering og fortsatt symptomatisk til tross for optimal sviktbehandling (inkludert CRT der dette er indisert) har følgende anbefalinger:

1. Klaffekirurgi kan vurderes dersom lav operasjonsrisiko og EF > 30 % (IIb C)
2. MitraClip kan vurderes dersom høy operasjonsrisiko og EF > 30 % (IIb C)
3. MitraClip kan vurderes etter nøye diskusjon i hjerteklaffteam dersom høy operasjonsrisiko og EF < 30 % (IIb C)

Ingen randomiserte studier er gjennomført med MitraClip ved stor funksjonell mitralinsuffisiens. COAPT-studien som randomiserer til optimal sviktbehandling med og uten tillegg av MitraClip, vil kunne gi bedre svar på dette.

Trikuspidalklaffeinsuffisiens

«Dark side of the moon» var tittelen på foredrag om høyre ventrikkel på ESC-kongressen. Som tittelen indikerer har vi fortsatt ikke tilstrekkelig fokus på høyre ventrikkel inkludert trikuspidalklaffen. Vel vitende om at prognosen til pasienter med stor trikuspidalinsuffisiens (TI) er dårlig, er det sannsynlig en underbehandling av denne pasientgruppen. Dette var adressert av Enriquez-Sarano fra Rochester, USA og De Bonis fra Milano, Italia, hvor følgende forhold ble belyst: 1) Kvantitering av TI er vanskelig. Lekkasjen er *load*-avhengig og kan variere fra dag til dag. 2) Sprikende data på effekten av kirurgi. 3) Vanskelig å designe randomiserte studier så lenge vi ikke har gode kriterier for kvantitering av lekkasje og høyre ventrikkelfunksjon.

Som for mitralinsuffisiens skiller vi mellom primær og sekundær trikuspidalklaffelekkasje. Det er utarbeidet et oversiktlig flytskjema i retningslinjene som gir anbefaling om håndtering av denne pasientgruppen. Følgende forhold må avklares: 1) Er trikuspidallekkasjen stor? 2) Er pasienten symptomatisk? 3) Høyre ventrikkelfunksjon? 4) Tegn på pulmonal hypertensjon? 5) Skal pasienten opereres for venstresidig klaffesykdom? I tillegg må man vurdere om ugunstig posisjon av pacemakerledninger kan forklare lekkasjen.

Generelt gjelder ved stor TI at dersom denne skal behandles kirurgisk, må det gjøres før høyre ventrikkel svikter med dilatasjon og eventuelt samtidig alvorlig pulmonal hypertensjon. Dersom pasient med stor TI skal behandles med kirurgi på venstresiden (mitralkirurgi eksempelvis), er det indikasjon for å intervenere på trikuspidalklaffen (I C-anbefaling). Ved mild til moderat funksjonell TI og samtidig intervensjon på venstre ventrikkel vektlegges tilleggskriterier som tegn til dilatasjon av trikuspidalannulus, dvs. > 4 cm målt i firkammerbildet, eller begynnende tegn på høyre ventrikkelsvikt (IIa C-anbefaling). Dersom det ikke foreligger indikasjon for kirurgi på venstre hjertehalvdel og pasienten har stor primær TI med symptomer, er det indikasjon for klaffekirurgi (I C-anbefaling). Hos asymptomatiske pasienter med tegn på begynnende høyre ventrikkelsvikt er det også indikasjon for kirurgi (IIa C-anbefaling). Ved store sekundære insuffisienser med samtidig alvorlig høyre ventrikkelsvikt/-dilatasjon eller alvorlig pulmonal hypertensjon anbefales konservativ behandling.

Konklusjonen er at vi må ha større bevissthet omkring trikuspidalinsuffisiens, vi må bedre og standardisere diagnostikken med bruk av multiple målemetoder (vena contracta ≥ 0,7 cm, signaltetthet i regurgitasjonssignalet, E-bølgehastighet > 1m/s, systolisk reversering av leverveneblodstrøm). I tillegg må vi bruke gjeldende anbefalinger for bedømming av høyre ventrikkelfunksjon. *Pasienten må henvises til kirurgisk vurdering før høyre ventrikkel svikter*. På denne måten kan vi forhåpentligvis bedre langtidsresultatene etter kirurgi for denne pasientgruppen. Perkutan «edge to edge»-behandling av trikuspidallekkasje tilsvarende som ved MitraClip er under utprøving og kan i framtiden være et alternativ til utvalgte pasienter.

Klaffeproteser og antikoagulasjon

Ved bioproteseklaffetrombose anbefales at man behandler med vitamin K-antagonist eller ufraksjonert heparin (I C-indikasjon).

Det er vanlig å antikoagulere pasienten i 3 måneder etter implantasjon av bioprotese. Tillegg av acetylsalisylsyre hadde tidligere IIa-indikasjon ved samtidig arteriosklerotisk sykdom. Denne er noe svakere (IIb C) i de nye retningslinjene og formuleres som «may be considered». Her må man veie opp den noe økte blødningsfaren mot risiko for progresjon av arteriosklerotisk sykdom.

Den samme tenkningen gjør seg gjeldende hos pasienter med mekanisk

hjerteventil som blir behandlet med PCI. Dersom pasienten er mest truet av nye iskemiske hendelser, kan pasienten trippelbehandles (acetylsalisylsyre, klopidogrel og warfarin) i 6 måneder, dobbelbehandling neste 6 måneder og deretter monoterapi med warfarin. Dersom noe større blødningsfare, men fortsatt iskemitruet, kan trippelbehandlingen kortes ned til 4 uker, hvorpå dobbeltbehandling inntil 1 år. Dersom blødningsfaren dominerer kan man dobbeltbehandle med klopidogrel og warfarin i 1 år og deretter monoterapi med warfarin. Det er viktig å understreke at pasienter med mekanisk ventil **ikke** skal behandles med non-vitamin K-antagonist oral antikoagulantia (NOAK), men ha vitamin K-antagonist (warfarin).

NYTT OM UTREDNING AV LAV *FLOW*/LAV GRADIENT-AORTASTENOSE

Anne Rossebø, Hjertemedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus, Ullevål

Bedømning av pasienter med lav *flow*/lav gradient (LFLG)-aortastenose (AS) er ofte vanskelig mht. indikasjon for klaffekirurgi pga. inkonsistens med tradisjonelle ekkokardiografiske parametre for gradering av stenosegrad. Dessuten er dette ofte komplekse pasienter med komorbiditet som kan påvirke symptomer, hemodynamikk, operasjonsrisiko og forventet postoperativ bedring. Som før vil en pasient med AS med høy gradient og estimert lite klaffeareal som regel bedømmes å ha en alvorlig AS uavhengig av ventrikkelfunksjon eller *flow*-status. Det er antatt at «vanlig» høygradig AS i henhold til gradering med høy gradient utgjør ca. 50-70 % av det totale antall pas med høygradig AS (ref. Pibarot & Dumesnil, J Am Coll Cardiol). Til sammenligning antas andelen LFLG-AS å ligge på minst 30 % av pasienter som vurderes mhp. klaffekirurgi.

I lys av dette fokuserer de nye 2017-retningslinjene på dette ved ekkokardiografisk og klinisk vurdering av en pasient med AS idet man må ta stilling til *flow*-status hos den enkelte pasient som ledd i den ekkokardiografiske bedømning av pasienter med AS.

Er det tegn til:

- høy *flow* (f.eks. anemi, hypertyreose, shunt)?
- normal *flow* (indeksert slagvolum (SVi) > 35 ml/m^2)?
- lav *flow* (SVi < 35ml/m^2)?

Dette må vurderes i tillegg til vurdering av venstre ventrikkels funksjon for å bedre skjelne mellom potensielt behandlingstrengende stenoser med lav gradient av ulike årsaker. Klafferelaterte symptomer er fremdeles helt sentralt for operasjonsindikasjon uansett gradering og uansett vurdering av operasjonsmodalitet. Rask ekkokardiografisk progresjon eller prediktorer på rask symptomutvikling (f.eks. subklinisk venstre ventrikkeldysfunksjon, høy proBNP, ergo-ekkokardiografi) kan imidlertid tale for tidligere kirurgi, spesielt ved lav operasjonsrisiko.

Man kan kategorisere lav-gradient-gruppen i 2 hovedtyper:

a. Klassisk LFLG-AS med redusert ejeksjonsfraksjon (EF) (jfr. kl. D2 i ACC/AHA-retningslinjene) – ca. 5-10 %

a. Klasse I-indikasjon for intervensjon så fremt bevart *flow*-reserve ved dobutamin stressekkokardiografi
b. Klasse IIa-indikasjon for intervensjon selv om det ikke er bevart *flow*-reserve, spesielt hvis det er styrket mistanke om alvorlig stenose ut fra kalsiumskår
c. Definisjon: aortaklaffareal (AVA) < 1,0 cm^2, middelgradient < 40 mm Hg, EF < 50 %

b) Paradoks LFLG-AS med bevart EF (jfr. kl. D3 i ACC/AHA-retningslinjene) – «Hjertesvikt med preservert EF (HFpEF)-form for AS» – ca. 10-25 %

a. Klasse IIa-indikasjon for intervensjon

b. Definisjon <1,0 cm^2, indeksert AVA < 0,6 cm^2/m^2, middelgradient < 40 mm Hg, EF ≥ 50 %, indeksert slagvolum (SVi) < 35 ml/m^2

Begge grupper må selvsagt nøye ekkokardiografisk og klinisk skjelnes fra lav gradient-AS (i praksis normal *flow*/lav gradient-AS) med AVA < 1 cm^2, middelgradient < 40 mm Hg, bevart EF > 50 % og SVi > 35 ml/m^2. I praksis vil sistnevnte gruppe i hovedsak være moderat AS og behandles som dette.

Det bemerkes at *flow*-vurderinger (SVi) bør bekreftes ved andre metoder enn standard ekkodopplerundersøkelse dersom det er tvil om alvorlighetsgrad av stenosen, for eksempel venstre ventrikkels utløpsdiameter (LVOT)-dimensjoner målt med 3-dimensjonal transøsofageal ekkokardiografi eller CT, evt. ved MR eller invasive data.

I tillegg til standard ekkokardiografi er dobutamin-stressekkokardiografi (DSE) fortsatt høyaktuelt for avklaring av pasienter med klassisk LFLG-AS med redusert EF, mens ergo-ekkokardiografisk bedømming er tatt ut som rutinemessig anbefaling pga. svakere dokumentasjon. Arbeidsbelastningstest (ergoekko eller arbeids-EKG) er primært anbefalt for å bedømme operasjonsindikasjon der pasienten antas å underrapportere symptomer pga. fysisk inaktivitet. DSE er anbefalt som essensiell tilleggsundersøkelse hos pasienter med LFLG-AS med tanke på å diskriminere mellom alvorlig eller pseudoalvorlig AS samt å gi informasjon om kontraktil reserve (definert som økt SV på minst 20 %) for mer presis klinisk beslutning av behandlingsvalg. Normalisering av *flow* og økning i klaffeareal med dobutamin gir holdepunkter for en pseudoalvorlig AS, hvor hjertesviktbehandling vil være det primære behandlingsvalg, i motsetning til klasse IC-indikasjon for kirurgi ved DSE-avklart sikker alvorlig LFLG-AS med dokumentert kontraktil reserve.

For pasienter med sikkert alvorlig LFLG-AS, men uten kontraktil reserve, samt for den diagnostisk vanskelige og heterogene gruppen med paradoks LFLG-AS har det tidligere vært usikre data på nytte ved intervensjon. Gruppen med paradoks LFLG vil som regel ha andre parametre (f.eks. tegn til diastolisk dysfunksjon, redusert global *strain*, ev. subklinisk myokardfibrose) enn EF som taler for en påvirket venstre ventrikkels systoliske funksjon eller fylning. I de nye ESC-retningslinjene anbefales intervensjon som klasse IIaC-indikasjon, men først etter nøye vurdering av komorbiditet som kan påvirke symptomer, og dessuten tilleggsundersøkelser, først og fremst CT kalsiumskår av aortaklaffen (CT-AVC).

CT-AVC er tidligere dokumentert å være assosiert til stenosegrad og prognose (ref. bl.a. Clavel et al J Am Coll Cardiol 2013 og 2014) og er kommet inn i retningslinjene som en nyttig tilleggsundersøkelse for å bidra til mer diagnostisk presisjon i vurdering av stenosegrad hos pasienter hvor det er tvil om ekte eller pseudoalvorlig AS, både med og uten bevart EF. Ofte vil dette spesielt være problemstillingen i LFLG-gruppen. Tidligere publiserte data har vist en terskelverdi på 1724 Agatston enheter (AU) hos kvinner og 2065 AU hos menn. Pawade og medarbeidere viste (poster 183) validerte data for CT-AVC ved AS fra 918 pasienter ved 8 studiesentra, der 23 % hadde diskordante ekkodata (Vmax vs. AVA), og hvor målinger av CT-AVC var reproduserbare (nær identiske med tidligere publiserte terskelverdier og viste utmerket diagnostisk presisjon med 90 % overensstemmelse med ekkodata fra pasienter med ikke-diskordante ekkodata). Høy CT-AVC var en uavhengig prediktor for klaffekirurgi eller død (hasardratio (HR) 3,02, p < 0,001), også i gruppen med usikre/diskordante ekkodata (HR 2,96, p < 0,028. I de nye klafferetningslinjene er disse dataene inkludert, idet en høy kalsiumskår (alvorlig AS svært sannsynlig ved hhv. ≥ 3000 AU eller ≥ 1600 AU hos menn vs. kvinner; tilsvarende svært usannsynlig ved hhv. < 1600 eller < 800 AU). Kalsiumskår regnes fremdeles kun som et tilleggsverktøy som ikke skal ha avgjørende vekt for operasjonsindikasjon, men som kan bidra ved diagnostisk vanskelige pasienter med uklare symptomer og diskordante ekkodata, anslått å utgjøre ca. 25 % av alle pasienter med AS.

MR-undersøkelse av hjertet kan gi tilleggsinformasjon om dannelse av myokardfibrose. En interessant studie fra Edinburgh (Everett, poster 457) påviste over en 2 års oppfølgning av pasienter med AS signifikant økende venstre ventrikkelmasse og diffus myokardfibrose under AS-progresjon, med tegn til reversibilitet i kohorten som gjennomgikk klaffekirurgi. Økt venstre ventrikkelmasse ved ekkokardiografi ($p<0,001$) ved ikke-symptomgivende AS er i motsetning til grad av AS vist å være relatert til risiko for plutselig død i SEAS-studien (Minners et al, poster 2620).

Mer forskning på prognostisk betydning av særlig tidlige indikatorer på venstre ventrikkeldysfunksjon og betydningen for postoperativ prognose etterlyses før dette kan tillegges mer avgjørende vekt.

NYTT OM TAVI

Thomas von Lueder, Hjertemedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus, Ullevål

Transkateter aortaklaffimplantasjon (TAVI) anvendes ved stadig lavere pasientalder og -risiko, og det anslås at antall prosedyrer globalt vil tredobles innen 2030. Gruppen til Alain Cribier fra Rouen, Frankrike, som utviklet TAVI for inoperable pasienter med aortastenose (AS) og utførte første behandling i 2002, la frem sitt 15-års materialet. De utfører omlag 250 TAVI årlig (mest Edwards) hvorav 95 % transfemorale. Aktuell 30 dagers mortalitet ligger på omlag 2 %, gjennomsnittlig sykehusopphold er på 4,5 døgn og 2/3 av pasientene utskrives etter ≤ 72 timer. Omlag 30 % var i livet etter 5 år; derimot nesten ingen etter 10 år. Ekkokardiografisk bedømt transvalvulær gradient og estimert klaffeareal var stabil gjennom en 9 års periode. SVD (*structural valve deterioration*) definert som nytilkommet sentral lekkasje eller signifikant gradientøkning, forekom nesten ikke. Behov for re-intervensjon (*valve-in-valve*-TAVI) og ventilendokarditt eller -trombose forekom svært sjeldent. Samlet sett er dette meget lovende langtidsresultater fra verdens første TAVI-senter. Cribier selv mener at det i fremtiden vil sannsynligvis være slik at det bare er pasienter som ikke er velegnet for TAVI, som vil opereres.

Hjerneslag forekommer hos opptil 10 % innen 1 år etter TAVI. Flere sesjoner omhandlet tromboserelaterte problemstillinger og andre utfordringer omkring TAVI. Fortykking uten (hypoattenuated leaflet thickening; HALT) eller med nedsatt bevegelighet av kuspene (hypo-attenuation affecting motion; HAM) har fått mye oppmerksomhet de senere årene. Dette er funn på CT-undersøkelse og gjelder i prinsipp alle typer biologiske ventiler, dvs. både etter TAVI og etter åpen kirurgi. F. J. Neumann (Krozingen, Tyskland) viste at forekomsten i ulike materialer varierte stort (mellom 7 % og 37 % der CT ble utført mellom dag 1 og 365 etter TAVI). Selv om den transvalvulære gradienten ved påvist HALT ikke synes å øke nevneverdig i kliniske materialer, er det blitt vist økt forekomst av hjerneslag og TIA. Hos pasienter med påvist HALT var det tydelig tilbakegang av CT-funn etter oppstart med antikoagulasjon (NOAK eller warfarin), men derimot ikke under blodplatehemming (single eller dobbel). Ved senere skifte fra antikoagulasjon tilbake til blodplatehemmere økte trombevolumet og gradient igjen.

Loeland og medarbeidere (Bergen) presenterte liknende data under kongressen. Noen argumenterer derfor for antikoagulasjon fremfor platehemming, f.eks. i en kortere periode (3 til 6 måneder) etter TAVI, men det aktuelle evidensgrunnlaget er nokså tynt (klasse C; ekspert konsensus). Hjerneslagrisiko ved kirurgisk aortaklaffutskifting (AVR) er nok også undervurdert. I et arbeid hos 773 kirurgiske AVR-pasienter fra Finland var forekomsten av hjerneslag eller TIA 16 % etter median oppfølging på 4,9 år (Lehto, Turku), derav de fleste kardioemboliske. Antitrombotisk strategier ved TAVI

og samtidig atrieflimmer ble diskutert av Montalescot fra Paris, Frankrike. Inntil data foreligger anses NOAK som et trygt valg. Store endepunktstudier om optimal blodfortynnende behandling etter TAVI som pågår er GALILEO (n=1520), ATLANTIS (n=1509) og POPULAR TAVI (n=1010).

Valg av de «rette» pasientene med AS er kritisk viktig, og man bør unngå pasienter der TAVI er nytteløst. Å la være å utføre TAVI er derfor en viktig (og noen gang riktig) aktiv avgjørelse. I symposiet «Tough decisions around TAVI» minnet Cathrine Otto om at uttalt komorbiditet, svært høy STS-risikoskår, skrøpelighet («frailty»), kognitiv svekkelse eller depresjon er viktige pasientfaktorer som taler imot TAVI. Hun var også skeptisk til TAVI ved lav gradient (low flow-low gradient (LFLG)) og understreket at selv ved høy gradient så bør man sikre seg at symptomer skyldes AS og ikke komorbiditet eller irreversibel myokardsykdom. Dette støttes også av data i et abstrakt fra G. Stachel, Leipzig, Tyskland, på 1820 pasienter etter TAVI. Lavt indeksert slagvolum, men ikke gjennomsnittlig trykkgradient over aortaklaffen eller ejeksjonsfraksjon korrelerte med høy 1 års dødelighet. Samlet sett er nytten av TAVI ved LFLG AS uavklart.

En annen vanlig problemstilling er AS med samtidig koronarsykdom. Ifølge Hayashida, Tokyo, Japan, er prevalensen av relevant koronarsykdom ved alvorlig aortastenose minst 50 % hos dem over 70 år og over 65 % hos dem over 80 år (altså den nåværende «TAVI-befolkning» i Norge). Koronarsykdom kan ha prognostisk betydning og kan vanskeliggjøre TAVI pga. behov for rask pacing med fare for hemodynamisk instabilitet. Det foreligger ingen gullstandard for når PCI bør utføres (dvs. før, samtidig med eller etter TAVI) og om selektiv PCI (av den «verste» lesjonen, f.eks. venstre hovedstamme- eller LAD-sykdom) eller komplett revaskularisering er best. Den beste fremgangsmåte må nødvendigvis individualiseres og bør diskuteres på hjertemøte.

Selve TAVI-prosedyren blir stadig mindre invasivt med nye klaffetyper og leveringssystemer, og vanlige uønskede effekter som paravalvulær lekkasje eller nyimplantasjon av pacemaker avtar. Det er derfor viktig å kjenne til ovennevnte forhold og å være bevisst på mangel på langtidsdata, særlig i møte med pasienter som er yngre og/eller har lavere risiko.

BILDEDIAGNOSTIKK

Øyvind H. Lie, Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Vi står tilsynelatende ikke overfor noen nært forestående revolusjon av den kardiologiske bildediagnostikken, men under ESC-kongressen ble det presentert mange små fremskritt som i sum gir oss bedre verktøy i produksjonen av gode hjertehelsetjenester. I abstraktsesjonene var det betydelig overvekt av presentasjoner fra prospektive rapporter av den prognostiske betydningen av nyere bildedannende modaliteter. Dette er en kjærkommen utvikling som gir enda større tyngde i implementeringen av godt validerte parametre som ekkokardiografisk *speckle-tracking*-derivert global longitudinell *strain* og mekanisk dispersjon i venstre ventrikkel samt longitudinell *strain* av høyre ventrikkel.

Den prognostiske verdien av *feature-tracking strain*-analyser på hjerte-MR ble fremhevet i flere studier. Metoden ble demonstrert som en risikomarkør, uavhengig av mange viktige kliniske parametre, mens vurdering av økt verdi over ekkokardiografiske analyser ennå ikke er publisert. Metoden er lovende, men møter sin metodologiske begrensning i lav tidsoppløselighet. Vi presenterte en studie der arytmogen kardiomyopati-pasienter med høyere treningsdose hadde høyere odds for ekkokardiografisk bestemt høyre ventrikkel-

dilatasjon og -dysfunksjon, venstre ventrikkeldysfunksjon og ikke minst livstruende ventrikulær arytmi (1). I en slik pasientgruppe vil MR-deriverte *feature-tracking strain*-algoritmer ha stor interesse.

Sentralt i *imaging*-programmet var presentasjonen av oppdaterte bildediagnostiske praksisanbefalinger fra European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), en sesjon ledet av Thor Edvardsen, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet. Erwan Donal fra Rennes i Frankrike fremhevet rollen til bildediagnostikk hos pasienter med atrieflimmer. Venstre atrium har en takknemlig interaksjon med venstre ventrikkel som gjør den spesielt interessant å avbilde. Om størrelse av venstre atrium skal oppgis, hvilket den skal, bør den oppgis som indeksert volum og kategoriseres som unormalt om den er > 34 ml/m^2. Høyre atrievolum > 30 ml/m^2 representerer sikker forstørrelse. Venstre atrie-*strain* er et robust parameter som korrelerer med utbredelsen av atrial fibrose og som kan gjenkjenne pasienter med atrieflimmer, selv med normal atriestørrelse, med god presisjon (2). Hos pasienter med atrieflimmer er venstre atrie-*strain* en uavhengig risikomarkør for hjerneslag, sågar sterkere enn CHA_2DS_2-VASc-skår. Systolisk venstre atrie-*strain* dårligere enn 30 % representerer en sikker endring av reservoarfunksjon og er forbundet med dårlig utkomme. Det foreligger nå metaanalytiske normalområder for både reservoar, konduit og kontraktil atrie-*strain* (3). I atrieflimmer bør *strain*-målingene gjøres fra R-start på overflate-EKG og fra P-start i sinusrytme, for å inkludere atrieboost. Atrieflimmer er videre forbundet med hjertesvikt i 20-30 % av tilfellene, hvorav takykardiomyopatier står for et betydelig antall. Denne tilstanden kan gjenkjennes ved normal venstre ventrikkelstruktur med redusert funksjon hos pasient med atrieflimmer og bør utløse vurdering av frekvenskontroll. Alle studier på området er retrospektive observasjonsanalyser, og prospektive data er sårt tiltrengt. 3D-ekko er nært forestående i vurdering av volum, men ikke funksjon, av venstre atrium. Venstre ventrikkels diastoliske funksjon under atrieflimmer vurderes bedre med flere parametre, men e' < 8 cm/s har rimelig treffsikkerhet for å gjenkjenne forringet relaksasjon. MR- og CT-avbildning av atrier er ikke moden for klinisk bruk.

Bogdan Popescu fra Bucaresti, Romania, er sittende president i EACVI. Han presenterte de oppdaterte praksisanbefalinger (4) for vurderingen av hjertesvikt med preservert ejeksjonsfraksjon (HFpEF). Vi skal alltid begynne den vurderingen klinisk, deretter med ekkokardiografi. Ved ekkokardiografi må vi forholde oss til 4 essensielle dikotomiserte parametre: e' < 7 cm/s septalt eller < 10 cm/s lateralt, E/e' > 14, TI hastighet > 2,8 m/s og økt indeksert venstre atrievolum > 34 ml/m^2. Tre eller flere positive parametre gir sikker diastolisk dysfunksjon, mens to parametre gir usikkerhet. Ett eller ingen oppfylte parametre antyder normal diastolisk funksjon. Treffsikkerheten til denne algoritmen er validert av Øyvind Senstad Andersen og medforfattere i *Journal of American College of Cardiology* (5). Den møter sin begrensning i møtet med pasienter med atrieflimmer. Det ble fremhevet at atrial stunning etter nylig konvertering fra atrieflimmer til sinusrytme kan gi falsk/forbigående patologisk mitralstrømsmønster.

I oppdateringen av retningslinjer for vurdering og håndtering av klaffesykdom ligger vurdering av alvorlighetsgrad av aortastenose sentralt. Disse retningslinjene diskuteres ikke i detalj her, men fra *imaging*-perspektivet ble verdien av indeksering av åpningsareal for kroppsoverflate tonet ned, og verdien av stress-*imaging* tonet opp, av Victoria Delgado fra Leiden, Nederland.

Patrizio Lancelotti fra Liege, Belgia, ga en oppdatering av anbefalt klinisk praksis i vurderingen av funksjon av biologiske klaffeproteser (6). Ekkokardiografiske undersøkelser er klart førstevalg, og i alle tilfeller hvor malfunksjon mistenkes bør det utføres transøsofageal ekkokardiografi. Røntgengjennomlysning har sin åpenbare rolle i vurdering av diskmotilitet, men CT-undersøkelser er også velegnet til det. Der kan man i tillegg differensiere mellom trombe og pannus. Nukleærmedisinske undersøkelser har stor verdi, spesielt om det mistenkes infeksjon i relasjon til protese og kirurgien ikke er i umiddelbar fortid.

Nylig avgått redaktør i *JACC Imaging*, Jagat Narula fra New York, presenterte fasinerende fremskritt innen innervasjons-*imaging* via radionukleær merking av presy-

naptiske reopptakskanaler for noradrenalin i SPECT. Denne metoden kan gjenkjenne pasienter som løper risiko for malign ventrikulær arytmi. I all hovedsak er det affiniteten til radioisotopen ^{123}I-mIBG som representerer den største nyhetsverdien, men fremskrittet er så betydelig at metoden kan ha en klinisk rolle. Hos hjertesviktpasienter med ICD kunne arytmiske hendelser og sjokk predikeres av mIBG-imaging (7). Narula presenterte også hvordan reinnervasjonen av transplanterte hjerter kan avbildes.

Det ble forøvrig løftet frem at utviklingen av ekkokardiografisk 3D-teknologi gjør fremskritt, og det ble presentert fullvolumsopptak med 20-40 bilder per sekund uten gravt forringet romoppløsning. Denne utviklingen er positiv med tanke på overføring av avanserte analyseverktøy fra 2 til 3 dimensjoner og med tanke på fremtidens datalæring og automatiserte prosesser.

Referanser

1. Lie OH, Saberniak J, Dejgaard LA, Stokke MK, Edvardsen T, Haugaa KH. Exercise dose and threshold for adverse outcome in arrhythmogenic cardiomyopathy. Eur Heart J 2017;38 suppl (https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx493.4790).
2. Sarvari SI, Haugaa KH, Stokke TM et al. Strain echocardiographic assessment of left atrial function predicts recurrence of atrial fibrillation. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2016;17:660-7.
3. Pathan F, D'Elia N, Nolan MT, Marwick TH, Negishi K. Normal ranges of left atrial strain by speckle-tracking echocardiography: a systematic review and meta-analysis. J Am Soc Echocardiogr 2017;30:59-70 e8.
4. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2016;17:1321-1360.
5. Andersen OS, Smiseth OA, Dokainish H et al. Estimating left ventricular filling pressure by echocardiography. J Am Coll Cardiol 2017;69:1937-1948.
6. Lancellotti P, Pibarot P, Chambers J et al. Recommendations for the imaging assessment of prosthetic heart valves: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Chinese Society of Echocardiography, the Inter-American Society of Echocardiography, and the Brazilian Department of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2016;17:589-90.
7. Narula J, Gerson M, Thomas GS, Cerqueira MD, Jacobson AF. ^{123}I-MIBG imaging for prediction of mortality and potentially fatal events in heart failure: the ADMIRE-HFX study. J Nucl Med 2015;56:1011-8.

NYE STEMI-RETNINGSLINJER

Geir Øystein Andersen, Hjertemedisinsk intensiv og overvåkning, Hjertemedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus, Ullevål

Referanse: *European Heart Journal*, 2017 ehx393, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393

Nye europeiske retningslinjer for behandling av pasienter med ST-elevasjonsinfarkt (STEMI) ble presentert på årets ESC-kongress. Jeg vil her redegjøre for de viktigste endringer i årets retningslinjer sammenlignet med forrige versjon, som kom i 2012. Arbeidsgruppen som hadde utarbeidet retningslinjene, hadde stort innslag av skandinaviske kardiologer med svenskene i spissen og med to kardiologer fra Oslo universitetssykehus. Stefan James fra Uppsala, en av to ledere av arbeidsgruppen, la fram hovedpoengene. En har forbedret dokumentet, spesielt med tanke på klarere algoritmer og *flowchart* for valg av reperfusjonsstrategi. Figurene er klarere og lettere å tolke.

De tydeligste endringene er oppsummert i figur 1 (se nedenfor). Noen av endringene:

- Valg av reperfusjonsstrategi baserer seg nå på tid fra STEMI-diagnosen (ikke første medisinske kontakt) til åpning av karet (> eller < 120 min).
- Dør-til-ballong-tid som kvalitetsindikator er tatt ut.
- Basert på MATRIX-studien er anbefalinger om radial tilgang oppgradert fra klasse IIa- til klasse I-anbefaling. Dette er jo ikke nytt i Norge.
- Rutinebruk av medikamentavgivende stent (DES) over metallstent er også endret til klasse I-anbefaling, basert på EXAMINATION, COMFORTABLE AMI og NORSTENT-studiene som viste færre revaskulariseringer og ingen tegn til økt forekomst av stent-tromboser ved bruk av DES.
- Komplett revaskularisering, ikke bare PCI av infarkt-relatert arterie (IRA), ved STEMI var tidligere frarådet (klasse III), men bør nå vurderes (klasse IIa). Dette er basert på flere mindre studier (PRAMI, PRIMULTI, DANAMI-3, CVLPRIT og Compare-Acute). Disse viste stort sett en reduksjon i nye PCI-prosedyrer, neppe overraskende. En større multisenterstudie hvor flere norske sentre er med (FULL REVASC), rekrutterer for tiden pasienter og vil forhåpentligvis ha styrke til å besvare dette spørsmålet med større grad av sikkerhet.
- Tidsvindu for rutinemessig åpning av IRA er satt til klasse I-anbefaling for sykehistorie < 12 timer, klasse IIa-anbefaling for sykehistorie på 12-48 timer og klasse III-anbefaling/frarådet ved sykehistorie > 48 timer. Dette gjelder stabile, smertefrie pasienter.
- Rutinebruk av trombeaspirasjon er frarådet (klasse III) basert på TOTAL og TASTE som viste økt forekomst av hjerneslag.
- Bruk av den direkte trombin-hemmeren bivalirudin i stedet for heparin ved PCI er nedgradert fra klasse I- til IIa-anbefaling. Dagen etter at retningslinjene ble publi-

sert kom resultatene av en stor svensk studie (VALIDATE-SWEDEHEART) publisert i *New England Journal of Medicine* (DOI:10.1056/NEJMoa1706443). Denne viste ingen fordeler av bivalirudin, noe som ytterligere svekker evidensen for bruk av et dyrt preparat fremfor billige heparin. Bivalirudin er derimot et godt alternativ hos pasienter som utvikler heparin-indusert trombocytopeni (HIT).

- Klinisk viktig poeng er at tilførsel av oksygen til pasienter med hjerteinfarkt kun skal gis ved oksygenmetning < 90 %. De nye anbefalingene var basert på de mindre studiene AVOID og DETO2X. Igjen har nok svenskene hatt mer informasjon fordi resultatene av DETO2X-SWEDEHEART ble publisert påfølgende dag i *New England Journal of Medicine* (DOI: 10.1056/NEJMoa1706222). Her ble over 6600 pasienter med akutt hjerteinfarkt uten hypoksemi (SaO2 ≥ 90 %) randomisert til enten 6 l/min O2 i median 11,6 timer eller romluft. Det var ingen forskjell i død eller nye hjerteinfarkt i løpet av første året. Det var ingen forskjell i maks troponinnivå, men en liten forskjell i antall pasienter som utviklet hypoksemi (7,7 % vs. 1,9 %). Dette bør endre praksis, og vi bør slutte å gi oksygen til hjerteinfarktpasienter med oksygenmetning > 90 %.
- Basert på erfaringene fra STREAM-studien (økt forekomst av hjerneblødning hos pasienter > 75 år) anbefales nå halvert dose når trombolytisk behandling gis til pasienter > 75 år.
- Ytterligere lipidsenkendebehandling ved LDL > 1,8 mml/l, til tross for maks tolererbar statindose, har nå fått IIa-anbefaling (bør vurderes) basert på IMPROVE-IT og FOURIER.
- Basert på PEGASUS-TIMI 54 kan en vurdere (IIb) å forlenge behandling med ticagrelor i redusert dose (60 mg x 2) opptil 36 måneder hos høyrisiko-pasienter.
- Komplett revaskularisering ved kardiogent sjokk som følge av STEMI bør vurderes. Dette er basert på ekspertvurdering og er i tråd med dagens praksis i Norge.
- En kan vurdere (IIb) å gi cangrelor (intravenøs $P2Y_{12}$-hemmer) dersom ikke annen $P2Y_{12}$-hemmer er gitt peroralt (basert på CHAMPION-studien). Dette kan særlig tenkes å være nyttig hos intuberte hjertetstanspasienter med redusert absorbsjon fra mage og tarm.
- Mest kontroversielt i de nye retningslinjene var sidestilling av høyre og venstre grenblokk i vurderingen av EKG mhp. akutt koronarangiografi hos pasienter med iskemisuspekte symptomer. En vektlegger heller ikke om venstre grenblokk er kjent fra før eller ikke. Poenget er at en ikke kan bruke EKG til infarktdiagnostikk uten stor grad av usikkerhet. Samtidig anbefalte en å se etter Sgarbossa-kriterier (fra 1996) for iskemi ved samtidig venstre grenblokk eller pacet rytme. Dette virker noe inkonsistent.
- Anbefalingen vedrørende høyre grenblokk er basert på en studie av Widimsky et al (Eur Heart J 2012: 33: 86-95) fra 2012. Dette er en retrospektiv studie på over 6000 pasienter hvor inklusjonskriteriene var akutt hjerteinfarktdiagnose og angiografifunn. En har med andre ord utelukket alle med brystsmerter og høyre grenblokk som ikke hadde hjerteinfarkt. En kan derfor ikke si noe om prevalensen av karokklusjoner hos pasienter med høyre grenblokk og brystsmerter da utgangspunktet er de som har fått infarktdiagnosen. Basert på høy mortalitet og hyppig funn av okkluderte kar hos disse pasientene anbefales sidestilling av høyre og venstre grenblokk hos pasienter med iskemiske symptomer. Dette bør nok diskuteres grundig før implementering. Minner om den svake evidensen for anbefaling av venstre grenblokk som en STEMI-ekvivalent.
- Noe kontroversielt er også formuleringer som omtaler pasienter med brystsmerter *uten* ST-elevasjon om bruk av andre EKG-kriterier som tilbakevendende, dynamiske ST-segment eller T-bølgeendringer samt kliniske kriterier som f.eks. akutt hjertesvikt i valg av primær PCI som strategi.
- De siste punktene omtaler kriterier som, ved ukritisk tolkning, kan medføre sen-

king av terskelen for innleggelse/overflytting av pasienter med brystsmerter til primær PCI. Igjen bør dette drøftes grundig i det norske miljøet før implementering. Denne delen av retningslinjene bærer preg av litt «skrivebordsmedisin» kanskje fra folk som ikke står midt oppe i siling av akutte pasienter i det daglige.

Utover de nevnte endringer inneholder de nye STEMI-retningslinjer mye gode råd og anbefalinger og er et nyttig dokument for alle som behandler denne type pasienter.

Kort supplerende kommentar fra Sigrun Halvorsen, Hjertemedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus, Ullevål (medforfatter på retningslinjene):

Når det gjelder de nye anbefalingene om at visse atypiske EKG-funn kan utløse «primær PCI-strategi» ved overbevisende og persisterende symptomatologi, vil jeg bare minne om at øyeblikkelig hjelp ekkokardiografi bør vurderes dersom diagnosen er usikker (IIa C) (se tabell). Man må bare sørge for at utførelse av ekkokardiografi ikke tar så lang tid at den akutte angiografien forsinkes nevneverdig. I mange tilfeller må man nok transportere disse pasientene til et invasivt senter og der gjøre en ny vurdering inkludert rask ekkokardiografi før man eventuelt tar dem til akutt angiografi. Det er klart at dette vil få konsekvenser for antallet pasienter som overflyttes til de invasive sentrene. Hvordan vi skal implementere dette, må nok diskuteres i de norske miljøene, slik Geir Øystein Andersen skriver.

De nye retningslinjene anbefaler primær PCI-strategi dersom behandlingen kan utføres innen 120 minutter fra STEMI-diagnosen er stilt (tid fra STEMI-diagnose til *wire crossing* < 120 minutter). Det betyr at alle som kan få utført primær PCI innen denne tidsrammen, anbefales primær PCI. Likevel har vi satt et annet *mål* for tiden vi skal bruke, nemlig maksimalt 90 minutter. Det kan nok virke forvirrende, men det betyr bare at vi skal forsøke å få utført primær PCI så raskt som mulig og helst innen 90 minutter. Det er først dersom vi ikke klarer det på 120 minutter, at man anbefaler å skifte til fibrinolyse-strategi. 120 minutter fra diagnose til behandling er øvre grense, mens målet hele tiden er < 90 minutter. Jeg håper dette var litt oppklarende.

Summary of indications for imaging and stress testing in ST-elevation myocardial infarction patients

ESC European Society of Cardiology

Recommendations	Class	Level
At presentation		
Emergency echocardiography is indicated in patients with cardiogenic shock and/or haemodynamic instability or suspected mechanical complications without delaying angiography.	I	C
Emergency echocardiography before coronary angiography should be considered if the diagnosis is uncertain.	IIa	C
Routine echocardiography that delays emergency angiography is not recommended.	III	C
Coronary CT angiography is not recommended.	III	C

DOBBEL BLODPLATEHEMMENDE BEHANDLING (DAPT)

Jan Eritsland, Hjertemedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus, Ullevål

Retningslinjene om «dual antiplatelet therapy» (DAPT) er en nyskapning, i den forstand at anbefalingene nå presenteres på en samlet og oversiktlig måte. Med DAPT menes blodplatehemmende behandling med acetylsalisylsyre (ASA) + ADP-reseptor ($P2Y_{12}$)-antagonist. Anbefalinger vedrørende DAPT har man tidligere måttet søke opp i andre retningslinjer (revaskularisering, STEMI, NSTE-ACS, atrieflimmer), og disse anbefalingene har kunnet ha litt ulike nyanser, også fordi de har vært utgitt på forskjellige tidspunkter. En samlet oversikt som nå presenteres vil derfor være nyttig, selv om den ikke bringer store endringer sammenlignet med tidligere uttalelser.

Retningslinjene legger opp til at det skal planlegges en strategi for DAPT avhengig av klinisk situasjon (stabil koronarsykdom eller akutt koronarsyndrom) og blødningsrisiko. Det skilles derimot ikke mellom stenttyper (metallstent vs. metallstent). «Drug coated balloon» (DAPT som ved stent) og stenting med «bioresorbable vascular scaffold» (anbefalt DAPT minst 12 måneder) omtales.

Det introduseres skåringsverktøy for beregning av blødningsrisiko basert på litt ulike individuelle bakgrunnsvariabler: «PRECISE-DAPT» for vurdering av kort periode DAPT (3-6 måneder) vs. standard eller lang periode DAPT (12-24 måneder) og «DAPT score» for vurdering av standard (12 måneder) vs. lang (opptil 30 måneder) DAPT. Foreløpig er disse verktøyene validert i begrenset grad og derfor bare *foreslått* til bruk i vurderingen av enkeltpasienter (anbefaling IIb, A, «may be considered»).

I utgangspunktet anbefales ASA + klopidogrel i 6 måneder ved PCI av *stabil koronarsykdom*, men denne perioden kan reduseres til 1-3 måneder ved høy blødningsrisiko. Ved *akutt koronarsyndrom* (AKS) er hovedanbefalingen DAPT i 12 måneder (IA), men ved høy blødningsrisiko 6 måneder (IIa, B). Ved AKS anbefales prasugrel (planlagt eller utført PCI) eller tikagrelor, men ved høy blødningsrisiko tikagrelor eller klopidogrel. Ved medisinsk behandling av AKS uten PCI anbefales DAPT (tikagrelor eller klopidogrel) i 12 måneder, ved høy blødningsrisiko ASA + klopidogrel i 1-6 måneder.

Det er laget gode og oversiktlige figurer med algoritmer for de ulike kliniske sitasjoner. Det presiseres at det er viktig å vurdere behandlingsstrategien vedrørende DAPT på nytt dersom det inntrer en ny hendelse, iskemisk komplikasjon eller blødning.

Tiltak for å redusere risiko for blødning ved DAPT inkluderer radial tilgang ved PCI, lavdose ASA og liberal bruk av protonpumpehemmer, mens rutinetesting av blodplatefunksjon *ikke* er anbefalt.

DAPT ved ulike kliniske situasjoner er omtalt. Ved koronarkirurgi er hovedregelen å gjenoppta DAPT etter operasjonen og fullfør tidligere planlagt tidsplan. Ved samtidig indikasjon for antikoagulasjon anbefales ASA + klopidogrel som ledd i trippelbehandling i 1-6 måneder, deretter singel blodplatehemmer + antikoagulasjon inntil 12 måneder, ev. lenger. Ved høy blødningsrisiko kan man velge singel blodplatehemmer + antikoagulasjon allerede fra start.

Det er gode råd om planlegging av ikke-kardial kirurgi (helst vente 3-6 måneder etter PCI, men i alle fall minst 1 måned, om mulig, behold ASA, nyansert seponeringstid for prasugrel (7 døgn), klopidogrel (5 døgn) og tikagrelor (3 døgn)).

Det gis også anbefalinger om hvordan behandlingen bør endres dersom blødning inntreffer, avhengig av blødningens alvorlighetsgrad. Behandlingsopplegg for komplekse pasienter bør diskuteres i relevant sammensatte tverrfaglige team.

Retningslinjene vil bli publisert i *European Heart Journal* og kan nå hentes ned fra ESCs hjemmesider (https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419). Basert på oppdatert kunnskap gir de nyttige råd for alle som behandler denne store gruppen av pasienter med behov for DAPT.

HJERTESVIKT

Erik Øie, Medisinsk avdeling, Diakonhjemmet Sykehus

I forhold til fjorårets kongress med fremlegging av nye retningslinjer for utredning, behandling og oppfølging av pasienter med akutt og kronisk hjertesvikt var det relativt lite nytt innenfor hjertesviktfeltet på årets kongress. Hjertesviktstudier var nesten ikke representert under de kliniske *Hot Line*-presentasjonene. Den eneste behandlingsstudien på hjertesviktpasienter som ble presentert på *Hot Line*-sesjonene, var CRYSTAL-AF-studien som inkluderte atrieflimmerpasienter med hjertesvikt der effekten av ablasjon ble studert. Denne studien refereres i et annet referat. Det var imidlertid flere lærerike presentasjoner om hjertesvikt og noen av dem refereres her.

Hjertesvikt med mellomnivå (midrange) ejeksjonsfraksjon (HFmrEF)

Den nye inndeling av hjertesvikt ut ifra ejeksjonsfraksjon (EF) < 40 %, 40-49 % og ≥ 50 % med betegnelsene hjertesvikt (HF) med redusert EF (HFrEF), mellomnivå EF (HFmrEF) og preservert EF (HFpEF) var en av de store nyhetene i de siste europeiske hjertesviktretningslinjene fra 2016. Denne nye inndelingen er gjort siden HFrEF og HFpEF som er betegnelser som er brukt i flere år, beskriver pasientgrupper der EF er hhv. < 40 % og ≥ 50 % ut i fra EF-grenser fra studier på disse pasientgruppene slik at pasienter med hjertesviktsymptomer med EF 40-49 % ikke er studert på tilsvarende måte i studier. Kunnskapen om pasienter med HFmrEF er således begrenset. Men er egentlig pasienter med HFmrEF en egenartet pasientgruppe? Eller er dette pasienter tilsvarende pasienter med HFrEF, bare med mindre affeksjon av EF? Eller er pasienter med HFmrEF mer lik pasienter med HFpEF? Og hva slags behandling er effektiv?

De Boer fra Groningen i Nederland holdt et interessant oversiktsforedrag om HFmrEF der han bl.a. viste data fra hjertesviktregisteret til ESC der i overkant av 20 % av de registrerte pasientene hadde EF mellom 40 og 50 %. Han poengterte at EF ofte svinger noe slik at en pasient kan bevege seg mellom HFrEF og HFmrEF og mellom HFpEF og HFmrEF. Videre er det data som tyder på at EF hos pasienter med HFpEF har en tendens til over tid å bli noe lavere, mens EF hos pasienter med HFrEF ofte tenderer til å bli noe bedre, ikke minst pga. effektiv behandling. Data fra 2413 hjertesviktinnleggelser på sykehus drevet av organisasjonen Kaiser Permanente der det ble gjort minst to EF-målinger med mer enn 30 dagers mellomrom (median 1 år), viste at 22 % av pasientene med EF > 40 % senere hadde EF < 40 % og at 23 % av pasientene med EF < 40 % senere hadde EF > 40 %.

De kliniske karakteristika for pasienter med HFmrEF ser ut å være en mellomting mellom karakteristika for hhv. pasienter med HFrEF og HFpEF når det gjelder alder, kjønn, etiologi, blodtrykk, røyking, atrieflimmer, venstre grenblokk og venstre ventrikkelhypertrofi, men pasienter med HFmrEF ser ut til å ha spesielle karakteristika når det gjelder fylningstrykk, klaffefeil og ikke minst venstre atriestørrelse som typisk er mindre enn ved HFrEF og HFpEF. Når det gjelder prognose for pasienter med HFmrEF, er den en mellomting mellom for HFrEF som har den dårligste prognosen, og HFpEF, men sannsynligvis noe nærmere HFrEF.

Ingen effektiv behandling er dokumentert i kliniske studier, hovedsakelig fordi slike studier ikke er utført. Imidlertid presenterte De Boer data fra CHARM-studien som viste at kandesartan reduserte hyppigheten av kardiovaskulær mortalitet og hjertesvikthospitalisering både for pasienter med HFrEF (hasardratio (HR) 0,82, p < 0,001) og HFmrEF (HR 0,76, p < 0,02), men ikke for pasienter med HFpEF. De Boer argumenterte for at man burde vurdere å behandle hjertesviktpasienter med EF opp til 50 % med typisk etiologi som ved HFrEF som postinfarkt, toksisk og genetisk på samme måte som ved EF < 40 %. Dette er en vurdering jeg er enig i.

Ivabradin

I retningslinjene for behandling av hjertesvikt er behandling med sinusknutehemmeren ivabradin (Procoralan®) anbefalt hos hjertesviktpasienter med symptomer til tross for behandling med betablokker, ACE-hemmer eller angiotensin II-reseptorblokker og mineralkortikoidreseptorantagonist hvis EF ≤ 35 % og det er sinusrytme med hvilepuls ≥ 70 slag/min (IIa-anbefaling). Disse anbefalingene bygger på data fra SHIFT-studien publisert i *Lancet* i 2010, der slik behandling førte til ca 10 slag/min lavere puls og en signifikant 18 % relativ reduksjon i det kombinerte primære endepunktet kardiovaskulær død og hospitalisering pga. forverret hjertesvikt, hovedsakelig pga. en 26 % relativ reduksjon i hospitalisering pga. forverret hjertesvikt. Kardiovaskulær mortalitet var imidlertid ikke signifikant redusert. Cleland fra Glasgow i Storbritannia presenterte data fra en substudie fra SHIFT-studien som inkluderte pasienter som ikke sto på betablokker. Hos disse pasientene var det en enda større effekt av ivabradin med 32 % relativ reduksjon i det primære endepunktet, 40 % relativ reduksjon i hospitalisering pga. forverret hjertesvikt og viktigere - en 28 % relativ reduksjon i kardiovaskulær død, dog så vidt signifikant (p = 0,05), mens totalmortalitet var signifikant redusert med 29 % (p = 0,026). Bruken av ivabradin er vel ikke så utbredt i Norge, sannsynligvis hovedsakelig pga. manglende gunstig effekt på mortalitet, men for pasienter som får bivirkninger på betablokker, bør det etter mitt syn vurderes å starte behandling med ivabradin.

Intravenøs jernbehandling

Intravenøs jernbehandling med jern (III) karboksymaltose (Ferinject®) har en IIa, A-anbefaling hos symptomatiske pasienter med HFrEF og jernmangel definert som serum-ferritin < 100 µg/l eller serum-ferritin 100-299 µg/l og transferrinmetning < 20 % for å bedre symptomer, fysisk yteevne og livskvalitet, bl.a. på bakgrunn av data fra FAIR-HF- og CONFIRM-HF-studiene. Ponikowski fra Polen presenterte data fra en metaanalyse av fire studier, bl.a. FAIR-HF- og CONFIRM-HF, som inkluderte 372 pasienter der 216 fikk intravenøs jernbehandling og 156 placebo for å se på effekten hos pasienter med jernmangel, HFrEF og nedsatt nyrefunksjon (estimert GFR < 60 ml/min/1,73 m^2). Behandlingen sammenlignet med placebo førte til en signifikant reduksjon i hospitalisering pga. kardiovaskulære årsaker eller kardiovaskulær død (relativ risikoreduksjon (RR) 0,55, p = 0,018), hospitalisering pga. kardiovaskulære årsaker (RR 0,46, p = 0,006) og hospitalisering pga. forverret hjertesvikt (RR 0,38, p = 0,011). Videre var det bedring av 6 minutters gangdistanse, NYHA-funksjonsklasse og livskvalitet sammenlignet med placebogruppen. Effekten kom allerede etter 4 uker og vedvarte til studieslutt etter 24 ukers behandling.

Det ble også presentert en liten pilotstudie av Simoes fra Brasil på 30 pasienter med hjertesvikt og EF < 45 % der bare 18 pasienter gjennomførte studien. Resultatene viste at peroralt jerntilskudd ikke hadde effekt på transferrinmetning og da ikke overraskende heller ikke hadde effekt på EF, funksjonskapasitet eller livskvalitet, tilsvarende det som tidligere er vist i større studier og som igjen viser at jerntilskudd ved jernmangel og hjertesvikt bør gis intravenøst.

Kaliumbinding

Hyperkalemi er relativt vanlig hos hjertesviktpasienter pga. samtidig nyresvikt og behandling med ACE-hemmer eller angiotensin II-reseptorblokker og mineralkortikoidreseptorantagonist. Ofte begrenser utvikling av hyperkalemi og dermed risiko for ventrikulære takyarytmier behandling og spesielt doseøkning til anbefalte doser av disse medikamentene som har god effekt på sykelighet og dødelighet. Patiromer er en ikke-absorberbar kaliumbinder som er vist å redusere serum-kalium hos pasienter med kronisk nyresvikt og som står på behandling med en renin-angiotensin-aldosteron-hemmer (Weir et al. N Engl J Med 2015). Pina fra New York, USA, presenterte data fra en post-hoc subgruppeanalyse av tre studier med pasienter med serum-kalium < 5 mmol/l med moderat nedsatt nyrefunksjon der de fleste pasientene sto på behandling med en ACE-hemmer eller angiotensin II-reseptorantagonist og det var gitt 4 ukers behandling med patiromer. Totalt 653

pasienter var med i analysen, og 214 av pasientene hadde hjertesvikt. Serum-kalium ble redusert over 4 uker både hos pasienter med og uten hjertesvikt. Få pasienter fikk serum-kalium < 3,5 mmol/l, men det var relativt hyppig med milde bivirkninger, spesielt obstipasjon og diaré, men < 5 % stoppet med behandlingen. Kaliumbindende behandling kan bli en nyttig behandling for hjertesviktpasienter, og patiromer er nå registrert for behandling av hyperkalemi i USA.

HJERTE- OG KARSYKDOM OG DIABETES TYPE 2

Eva Cecilie Knudsen, Hjertemedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus, Ullevål

Under årets ESC-kongress var hovedbudskapet innenfor tema diabetes og hjertekarsykdom at det er i ferd med å skje et paradigmeskifte innenfor blodsukkersenkende behandling til pasienter med diabetes type 2. Det er velkjent at pasienter med diabetes type 2 har økt risiko for å utvikle kardiovaskulær sykdom og for å dø tidligere enn ikke-diabetikere. Blodsukkersenkende behandling bør derfor i tillegg til å senke blodsukkeret også redusere pasientens kardiovaskulære risiko. Tidligere endepunktsstudier av standard versus intensivert blodsukkersenkende behandling har ikke klart å påvise kardiovaskulær risikoreduksjon; enkelte medikamenter så heller ut til å øke risikoen.

Fra 2008 innførte Food and Drug Administration (FDA) i USA etterfulgt av European Medicine Agency (EMA) i 2012 krav om at det foreligger dokumentasjon som kan vise til at nye antidiabetiske legemidler ikke øker risikoen for kardiovaskulær sykdom før de godkjennes på markedet. Dette resulterte i at det ble startet en rekke endepunktstudier hvor flere har vist at nye behandlingsprinsipper innenfor blodsukkersenkende behandling ser ut til å kunne redusere risiko for hjerte- og karkomplikasjoner hos pasienter med diabetes type 2.

Det var i hovedsak fire av disse studiene som ble trukket frem og diskutert under årets ESC-kongress, og studiene vil bli kort referert her.

To endepunktstudier undersøkte hver sin natrium-glukose-kotransportør 2 (SGLT2)-hemmer og to undersøkte hver sin glukagonlignende peptid-1 (GLP-1)-analog. SGLT2-hemmer er en reversibel, potent og selektiv, kompetitiv hemmer av natrium-glukose-kotransportør 2 som forbedrer glykemisk kontroll ved å redusere renal natrium- og glukosereabsorpsjon. GLP-1-analoger aktiverer reseptoren for det endogene inkretinhormonet GLP-1. Legemidlene nedsetter glukosenivået ved å hemme sekresjonen av glukagon, fremme frigivelsen av insulin som en respons på hyperglykemi, forsinke ventrikkeltømmingen og øke metthetsfølelsen.

Alle studiene ble gjennomført som dobbelt blindet randomiserte placebokontrollerte studier. Aktuell studiemedikasjon ble gitt på toppen av standard diabetesbehandling i en populasjon med diabetes type 2 med sykdomsvarighet over 10 år med noe ulik kardiovaskulær risikoprofil. HbA1c var over 7 %. Det primære endepunktet var sammensatt av kardiovaskulær død, ikke-fatalt hjerneslag og ikke-fatalt hjerteinfarkt. Gjennomgående ble en høy andel av pasientene både i behandlings- og placebogruppene behandlet med statiner, ACE-hemmer og acetylsalisylsyre fra før studiestart.

Resultatene er som følger:

EMPA-REG OUTCOME

Empagliflozin (SGLT2-hemmer) gitt på toppen av standard behandling i en populasjon med diabetes type 2 og etablert hjertekarsykdom ga en signifikant reduksjon i det primære endepunktet. Behandlingen ga en signifikant reduksjon i kardiovaskulær død og færre sykehusinnleggelser for

hjertesvikt, og forskjellen mellom gruppene inntraff raskt. Det antas at mekanismen bak dette resultatet går utover blodsukkersenkende effekt. SGLT2-hemmerne reduserer kroppsvekt, blodtrykk og filtrasjonstrykket i glomeruli i nyrene som trolig indirekte påvirker hjertets hemodynamikk. Dette skjer imidlertid på bekostning av økt risiko for volumdeplesjon og økt forekomst av genital- og urinveisinfeksjoner, og det er sett tilfeller av diabetisk ketoacidose. Det er så langt anbefalt å seponere SGLT2-hemmere ved akutt sykdom. Da den blodsukkersenkende effekten av SGLT2-hemmerne reduseres ved nyresvikt, skal medikamentet ikke startes hos pasienter med GFR lavere enn 60 ml/min, og det skal seponeres ved GFR under 45 ml/min. Studien ble publisert i 2015.

I mai 2016 publiserte European Society of Cardiology (ESC) nye retningslinjer for behandling av pasienter med hjertesvikt. Allerede her anbefales det med IIa-anbefaling at empagliflozin bør vurderes hos pasienter med diabetes type 2 og hjertesvikt for å motvirke eller forsinke utvikling av hjertesvikt og forlenge livet.

CANVAS

Canagliflozin (SGLT2-hemmer) gitt på toppen av standard behandling til pasienter med diabetes type 2 ga også en signifikant reduksjon i primært endepunkt. Ved analyse av hvert endepunkt hver for seg ble det ikke funnet signifikant reduksjon i kardiovaskulær død, ikke-fatalt hjerteinfarkt eller ikke-fatalt hjerneslag. Igjen så det ut som resultatet var drevet av redusert forekomst av innleggelser for hjertesvikt, og det ble konkludert med en sannsynlig klasseeffekt for SGLT2-hemmerne. Noe overraskende så man i denne studien en økt risiko for amputasjoner i behandlingsgruppen, og inntil videre anbefales det at man er tilbakeholden med canagliflozin hos personer med perifer karsykdom eller hos dem som tidligere har gjennomgått en amputasjon. Studien ble publisert i 2017.

LEADER

Liraglutide, en GLP-1- analog, gitt én gang daglig på toppen av standard behandling resulterte i signifikant reduksjon i primært endepunkt, drevet av kardiovaskulær død og total død. Det ble registrert en økt pulsfrekvens i behandlingsgruppen som ikke så ut til å øke risikoen for å utvikle hjertesvikt. De vanligste bivirkningene var relatert til gastrointestinaltraktus, som kvalme, oppkast og magesmerter. Studien ble publisert i 2016.

SUSTAIN-6

Semaglutide, en GLP-1- analog, gitt én gang i uken på toppen av standard behandling resulterte også i færre primære endepunkt, som så ut til å være drevet av færre signifikante ikke-fatale hjerneslag og færre ikke-fatale hjerteinfarkt (men ikke signifikant). Det ble observert en signifikant reduksjon i kroppsvekt og HbA1c. Studien ble publisert i 2016.

GLP-1-analoger antas å redusere risiko for hjerte- og karkomplikasjoner ved primært å senke blodsukkeret, og det spekuleres i om medikamentet har en indirekte modifiserende effekt på det arteriosklerotiske plakk.

I pågående endepunktsstudier undersøkes empagliflozin (SGLT2-hemmer) gitt til personer uten diabetes med hjertesvikt med bevart ejeksjonsfraksjon (HFpEF), EMPEROR (Preserved) og til pasienter med hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon (HFrEF), EMPEROR (Reduced). Det primære endepunkt er sammensatt av kardiovaskulær død og nye hendelser med hjertesvikt. Resultatene blir spennende lesning.

I fremtiden er det også behov for flere mekanismestudier som kan undersøke årsakssammenhenger.

FOREBYGGENDE KARDIOLOGI

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

Hvor langt ned kan man senke LDL-kolesterol?

I en sekundæranalyse av FOURIER-studien presenterte Robert Giugliano fra USA resultater som viser at LDL-kolesterolreduksjon inntil 0,2 mmol/l reduserer kombinerte kardiovaskulære endepunkt signifikant. Den randomiserte studien sammenligner evolocumab (et monoklonalt antistoff til proproteinkonvertase subtilisin kexin type 9) mot placebo, og oppfølgingen er 2,2 år for over 27.000 pasienter. For pasienter med LDL-kolesterol lavere enn 0,5 mmol/l var hasardratio (HR) 0,76 (KI 0,64-0,9) sammenlignet med placebo. Man fant heller ingen negativ effekt på kognitiv funksjon av behandlingen. Disse resultatene antyder at en har effekt av å redusere LDL-kolesterol ytterligere enn dagens anbefalinger tilsier. Studien ble publisert i *Lancet* 25. august 2017.

Dårlig systolisk blodtrykkskontroll og stor blodtrykksvariasjon mellom legebesøkene predikerer hjerneslag og blødning ved atrieflimmer

I en post-hocanalyse fra AFFIRM-studien presenterte Marco Proietti fra England resultater som viser betydningen av god blodtrykkskontroll for komplikasjoner ved atrieflimmer. Over 3000 pasienter ble inkludert i studien, og systolisk blodtrykksvariasjon angitt som standarddeviasjon ble registret etter 2, 4, 8 og 12 måneder og deretter hver 4. måned. Pasientene ble kategorisert i kvartiler basert på gjennomsnittlig standarddeviasjon for systolisk blodtrykk. Etter 3,6 års oppfølging var det 149 hjerneslag og 248 store blødninger, og risikoen for begge tilstandene økte med økende kvartil. Slagrisikoen økte fra 2,5 % til 6,2 % ($p < 0,001$) og blødninger fra 3,9 % til 10,8 %. HR var 2,33 for slag hos pasienter i 4. kvartil og 2,88 for store blødninger. Studien viser betydningen av stabil blodtrykkskontroll hos atrieflimmerpasienter. Studien ble publisert i *Hypertension* 3. oktober 2017.

Screening for atrieflimmer vil redusere antall hjerneslag

Ben Freedman fra Australia presenterte arbeidet til konsortiet AF-SCREEN som ble dannet i 2015, og som arbeider for systematisk screening med tanke på atrieflimmer, spesielt for å finne de om lag 30 % av atrieflimmerpasientene som har asymptomatisk sykdom. Gruppen ble dannet i 2015 og består av en rekke kardiologer og andre leger, blant annet flere norske kolleger. Om lag 10 % av iskemiske hjerneslag er assosiert med atrieflimmer som først blir diagnostisert samtidig med hjerneslaget. Det argumenteres for screening av alle over 75 år og hos de fleste over 65 år og ellers hos yngre pasienter med risikofaktorer, gjerne med håndholdt enkelt EKG-apparat. En randomisert kontrollert studie for å undersøke beste strategi for screening med tanke på å redusere hjerneslag og mortalitet etterlyses. Et «White Paper» fra gruppen ble publisert i *Circulation* 9. mai 2017.

Luftforurensning og hjertesykdom

David E. Newby fra Skottland holdt en oversiktsforelesning over sammenhengen mellom luftforurensning og hjertesykdom. Han har vært førsteforfatter eller medforfatter på flere artikler om emnet, blant annet et *position paper* publisert 7. januar 2015 i *European Heart Journal* og to artikler fra 2017 publisert i henholdsvis *Journal of the American College of Cardiology* og *American Journal of Hypertension*. Utendørs luftforurensning er en kompleks blanding av tusenvis av stoffer, der de viktigste ut fra et helseperspektiv er spesielt partikler og gassene ozon, nitrogendioksid, karbonmonoksid, svoveldioksid og stoffer som kommer direkte fra forbrenning av fossilt brennstoff og oppvarming. Flere hjerte- og karsykdommer (spesielt hjerteinfarkt og hjertesvikt) er assosiert med luftforurensning, og mange

sannsynlige mekanismer (arteriosklerose, inflammasjon, trombose, vaskulær dysfunksjon, epigenetiske endringer) er avdekket. Det finnes tilstrekkelig dokumentasjon til å arbeide for lovgivning og implementering på nasjonale og internasjonale nivåer med tanke på å redusere luftforurensning. Men det mangler randomiserte kontrollerte studier som for eksempel undersøker effekten av ansiktsmasker for å redusere effekten på hjertesykdom. Den økte avgiften for dieselbiler i Oslos rushtrafikk er således i tråd med disse anbefalingene som er basert på epidemiologiske studier.

Geoffrey Rose lecture of population sciences

Årets æresforelesning med tildeling av ESC-medalje ble holdt av Simon Capewell fra England. Temaet var «Can we eradicate premature cardiovascular deaths?». Han tok utgangspunkt i den berømte epidemiologen og preventive kardiologen Geoffrey Roses tese om at det mest effektive er å forebygge hjerte-karsykdom ved å benytte populasjonsperspektivet, dvs. en liten bedring av en risikofaktor i befolkningen vil ha store gevinster i å redusere prematur sykdom og død, og at denne effekten sees på tvers av sosiale klasser. Han pekte på at de viktigste determinantene for sykdom er økonomiske og sosiale forhold, og derfor må politikk og medisin gå hånd i hånd. Globalt er det 38 millioner dødsfall av ikke-smittsomme sykdommer (NCD) per år, hvorav hjertekarsykdommer utgjør 18 millioner dødsfall. Fire risikofaktorer er de viktigste, og disse kan endres gjennom forebygging: helseskadelig kosthold (35 % av årsaken), tobakk (6,5 %), fysisk inaktivitet (3,5 %) og skadelig alkoholbruk (5,5 %). Det er vist at mellom 1/2 og 2/3 av nedgangen i koronarsykdomsdødelighet skyldes nedgang i risikofaktorer (også vist i Jan Mannsverks artikkel fra Tromsøundersøkelsen publisert i *Circulation* i 2016). Ett eksempel på rask endring i risiko for hjerte-karsykdom er PREDMED-studien som viste betydningen av middelhavsdiett med tillegg av en liten neve nøtter eller olivenolje som begge reduserte sykeligheten med 30 % mer enn bare vanlig middelhavsdiett. Ti internasjonale selskaper kontrollerer nesten all maten vi spiser, og de er opptatt av profitt, ikke folkehelse (akkurat som tobakksindustrien). Eksempler er Nestle, Kelloggs og Coca Cola, og det pekes på hvor viktig det er å lovregulere disse selskapenes innflytelse på kostvanene i befolkningen. Erfaringene fra politiske beslutninger for å redusere tobakksbruk og å bedre vannhygiene og sanitærforhold viser at det er mulig å kontrollere multinasjonal matindustri effektivt. Målet må være å redusere forbruk gjennom tiltak for hele befolkningen av sukkerholdige drikker, *junkfood*, tobakk og alkohol for å bedre folkehelsen og spesielt hjerte-karsykdommer.

Husk å melde dere på Europrevent 19.-21. april 2018 i Ljubljana, Slovenia!

Dette er en oversiktlig og lærerik kongress for alle som er interessert i preventiv kardiologi. På årets kongress i Malaga hadde vi rekorddeltakelse fra Norge både når det gjelder faglige bidrag og deltakelse for øvrig. Den arrangeres av ESC-organisasjonen EAPC European Association of Preventive Cardiology (tidligere EACPR). Temaet for 2018-kongressen er «Evidence based cardiovascular prevention. A lifelong endeavor». EAPC utgir også tidsskriftet *Journal of Preventive Cardiology*. Kanskje passer din artikkel der?

HJERTETS MIKROSIRKULASJON

Rasmus Moer, Kardiologisk avdeling, LHL-klinikkene Feiring

I år var det flere sesjoner som omhandlet hjertets mikrosirkulasjon. Emnet er vanskelig, noe som reflekteres i de relativt få kliniske arbeidene som publiseres årlig. I motsetning til de epikardiale karene, som man kan visualisere både med kateterangiografi, CT-angiografi, intravaskulær ultralyd (IVUS) og optisk koherenstomografi (OCT), unndrar mikrosirkulasjonen seg visuell framstilling foreløpig. Det er verdt å merke seg at ved koronar angiografi fremstilles kun ca. 10 % av hjertets arterielle karseng, mens resten (mikrosirkulasjonen) altså er for tynne for bildediagnostikk. Den gode tilgjengeligheten mht. angiografi/PCI, som gir oss målbare størrelser, kan bidra til at interessen for selve reguleringen av hjertets blodstrøm i mikrosirkulasjonen svekkes. Forstyrrelser i mikrosirkulasjonen kan imidlertid gi pasientene angina på samme måte som de pasientene som har reelle stenoser. Disse har da mikrovaskulær angina.

Dessverre er målemetodene for å evaluere mikrosirkulasjonen beheftet med usikkerhet. Man opererer med indeksmål, f.eks. karmotstand slik som IMR (index of myocardial resistance), eller ratiomål slik som blodstrømreserve (CFR, coronary flow reserve), mens det man egentlig ønsker, er å måle maksimal absolutt blodstrøm målt i ml/min per gram hjertemuskel. Slik metode finnes, nemlig PET-scan, men tilbud/strålehygiene gjør denne undersøkelsen så godt som uaktuell i klinisk praksis. Forenklet invasiv metode for slik absolutt måling ble imidlertid demonstrert av Rotterdam/Aalst-gruppen på flere av presentasjonene i år. I praksis trenger man til denne undersøkelsen (angiografilaboratorium) en egnet koronarwire med trykk- og temperatursensor, et spesialkoronarkateter for saltvanns-*flush* samt pumpe til intrakoronar injeksjon av saltvann. Metoden har allerede vært testet på Akershus universitetssykehus i høst (av Juliebø). Om metoden viser seg å gi reproduserbare og valide målinger, vil den representere et betydelig fremskritt i vurderingen av en vanskelig pasientgruppe.

Mangelen på robuste metoder for å evaluere mikrosirkulasjonen forklarer trolig hvorfor slike lidelser kan bli miskjent, lidelser som vil kunne forklare enkeltes opplevelse av angina der man ikke finner forklaring ved koronar angiografi. Det at man valgte å lage flere sesjoner om feltet på årets kongress oppfattes som en erkjennelse av dette forholdet. I sesjonene ble det ikke fremlagt nye vesentlige kliniske forskningsresultater, men man tok sikte på å gi en oversikt over feltet. Under refereres fra et par av foredragene.

Cathleen Merz (Los Angeles, USA) snakket om *prognostiske implikasjoner og terapeutisk muligheter* hos pasienter med mikrovaskulær angina. Hun tok utgangspunkt i en populasjon kvinner de studerte for ca. 25 år siden (Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE)-studien, n > 1000), der personene hadde typisk angina, positiv stresstest, men normal koronar angiografi (man antar at ca. 3 millioner kvinner i USA faller i denne kategorien). Deltakerne hadde ofte patologisk blodstrømreserve (CFR) og diffus arteriosklerose ved IVUS. Etter 5 år var det signifikant høyere forekomst av kombinert endepunkt (hjerteinfarkt, død, hjerneslag, innleggelse for hjertesvikt) sammenlignet med en gruppe kvinner uten angina (11,5 % vs. 3 %). Helsekostnadene for WISE-populasjonen var lik den man registrerte for pasienter med tradisjonell 1-, 2- og 3-karsykdom. Rent mekanistisk kunne man dokumentere at pasienter med nedsatt vasomotorikk (bedømt ved intrakoronar acetylkolin og adenosin) hadde dårligere prognose enn dem med normal funksjon. Terapeutisk kunne man vise at ACE-hemmeren quinipril bedret/normaliserte vasomotorikken sammenlignet med placebo. På grunnlag av funnene i disse subgruppene starter nå WARRIOR-studien, en randomisert studie på liknende pasientgruppe, med 4422 deltakere. Aktiv behandling er høydose statin samt ACE-hemmer/angiotensin II-reseptorblokker. Kontrollgruppen behandles

med risikofaktormodifikasjon. Populasjonen vil bli fulgt i tre år mht. harde endepunkter.

Jonathan Lindner (Portland, USA) omtalte *patofysiologien ved forstyrrelser i hjertets mikrosirkulasjon.* En viktig erkjennelse er at hovedbidraget mht. å møte økt surstoffbehov i myokard skjer via autoregulering av perfusjon og ikke via økt surstoffekstraksjon (selv om denne også til en viss grad kan økes). Denne perfusjonsreguleringen skjer i mikrosirkulasjonen (arterioler/prearterioler, kar med diameter under 400 mikrometer). Ca. 40 % av hjertekarsengens blodvolum befinner seg endomyokardialt (hvorav ca. 2/3 i kapillærsengen) og utgjør ca. 5 % av hjertets vekt. Dette volumet kan normalt mer enn dobles under belastning.

Mikrosirkulasjonsforstyrrelser kan prinsipielt skje via fire ulike mekanismer: ved tap av karseng/defekt angiogenese, ved endret viskositet, ved obstruksjon og ved forstyrrelser i vasoreaktivitet.

Ad tap av karseng/defekt angiogenese: Undergruppen ble ikke nærmere omtalt, men hypertensjonsbetinget venstre ventrikkelhypertrofi ble nevnt som eksempel. Der følger ofte ikke nydannelse av karveksten muskelmassen. Dette kjenner vi fra klinikken, der man kan møte hypertonikere med anginasymptomer uten angiografisk korrelat.

Ad viskositet: Blodets hastighet i kapillærene er kun 1/100 av den i epikardiale kar, et uttrykk for at samlet tverrsnittareal i kapillærene er stort sammenlignet med arterienes. Denne hastighetsreduksjonen garanterer at blodet får tid nok til å utføre sine oppgaver overfor muskelvevet mht. gass-/substratutveksling. Utover effekten av økt tverrsnittsareal bremses blodstrømmen også fordi væsken endrer sine fysiske egenskaper i kar under 10 mikrometer. Da er det så trangt at erytrocyttene må legges etter hverandre for å passere samt at de interagerer via elektriske bindinger med endotelet. Eksperimentelt har man kunnet demonstrere betydelig påvirkning av mikrosirkulasjonen ved noe så dagligdags som blodtransfusjon. Grunnen er at erytrocyttene blir stivere nås de lagres og altså påvirker viskositeten. Effekten av viskositetsøkningen blir særlig ugunstig under stress, der blodhastigheten i kapillærene vanligvis kan firedobles. Visse sykdommer tror man nå er rene viskositetskardiomyopatier. Paroksystisk nattlig hemoglobinuri (PNH) ble nevnt som eksempel, der en av foredragsholderens pasienter fikk normalisert sin betydelig svekkede systoliske funksjon og sine mikrosirkulasjonsparameter etter behandling rettet mot grunnsykdommen. Sigdcelleanemier representerer en annen gruppe.

Ad obstruksjon: Denne er ikke kun relatert til partikulær embolisering ved PCI. Ut over vevsødem som kan ramme sirkulasjonen, kan inflammasjon ramme venolene. Dit migrerer leukocytter og fester seg på endotel, med påfølgende postkapillær stase. Mekanismen ble effektfullt demonstrert på video fra en eksperimentell setting.

Ad primær autoregulasjonsforstyrrelse: Dette er hva de fleste forbinder med mirovaskulær angina. Hjertets autoregulering av blodstrøm motvirker negativ effekt av hypotensjon eller koronare stenoser ved å kompensere via perifer vasodilatasjon og således redusert karmotstand. Vasomotorikken justerer arteriolestørrelsen sekund for sekund. Økt substratbehov fører til umiddelbar vasodilatasjon. Ved defekt autoregulering skifter derimot blodstrømreguleringen over til ren trykkavhengighet. Dette ser ut til spesielt å ramme muskelvevet nær endokard, fordi det der hersker ugunstige vevstrykk mediert fra ventrikkelkaviteten. På video viste foredragsholderen hvordan man ved ultralyd av venstre ventrikkel har kunnet dokumentere stressrelatert regional hypokinesi (t.o.m. akinesi) i ventrikkelen som konsekvens av defekt autoregulering. Under mikroskop ser man eksperimentelt fokal avklemming av både arterioler og kapillærer. Årsaken ligger i en ubalanse mellom de tallrike regulasjonssystemene for vasokonstriksjon/-dilatasjon. Disse er svært komplekse mekanismer som utgår fra både autonomt nervesystem, binyrer, endotel, glatt muskel i karvegg, erytrocytter og trombocytter, og der effekten enten er avhengig eller uavhengig av endotel.

Grunnet denne kompleksiteten er det forståelig at man ikke har klart å finne medikamentell behandling som gagner alle. Enkelte medikamenter har vist effekt, men de hjelper langt fra hele pasientpopulasjonen. Foredragsholderen mener imidlertid at man bør søke terapi rettet mot fellesnevneren for de ulike patofysiologiske prosessene

og at oksidativt stress kan være en slik. Sistnevnte kan være bakgrunnen for at statiner synes å ha gunstig effekt på mikrosirkulasjonen og er blitt en av hjørnestenene i terapien.

Avslutningsvis: Mikrosirkulasjonsforstyrrelser er sjeldent selvstendige lidelser. Oftest er de assosiert med andre hjertesykdommer slik som kardiomyopatier eller koronarstenoser/ateromatose, og vil således kunne potensere deres patofysiologiske effekt, og på den måten kunne forsterke symptomer.

Disse foredragene (og flere) ligger ute som video på ESC sin hjemmeside under årets kongress. Søk på iskemi/koronarsykdom, undergruppe mikrosirkulasjon.