

ESC Congress 2008



Den årlige kongressen til European Society of Cardiology (ESC) ble i år avholdt i München sør i Tyskland. Denne gamle keiserlige residensbyen som er hovedstaden i den tyske delstaten Bayern, arrangerte denne kongressen for andre gang. München er en storby med 1,4 millioner innbyggere, men sentrum av byen i områdene rundt Marienplatz, Frauenkirche, Viktualienmarkt, Odeonsplatz og Hofbräuhaus er nesten bilfrie i tillegg til at München har Europas og en av verdens største byparker, nemlig Englisher Garten, noe som gjør at sentrum av byen ikke har et storbypreg. München er i tillegg en stor kulturby med hele 59 teatre og flere operahus, bl.a. Bayerische Staatsoper, som er et av verdens ledende operahus. Byen har også 46 museer, deriblant verdens største tekniske museum, Deutsches Museum. Men det som München kanskje er mest kjent for, er den årlige Oktober-

festen hvor øl står i sentrum. Denne festen ble første gang holdt 12. oktober 1810 til ære for ekteskapet mellom Bayerns kronprins Ludwig og prinsesse Therese von Sachsen-Hildburghausen, og byens innbyggere syntes det var så hyggelig at de gjorde det til en årlig foreteelse. Selv om ESC-kongressen ble avholdt 2-3 uker for starten på Oktoberfesten, var det gode muligheter til å smake på øl fra et av de mange ølbryggeriene i München, enten på en av de mange bryggerirestaurantene og kneipene eller i en av de mange "Biergarten" som finnes i München.

Selve kongressen ble avholdt i den flotte messebygningen som ble bygget på området til Münchens tidligere flyplass, München-Riem Flughafen. I år var det mer enn 30 000 deltagere på kongressen, og over 23 000 var aktive deltagere. Også i år var det mange nordmenn som deltok på kongressen. Som tidligere år ble de fleste områder innen kardiologien dekket. Hovedtema i år var "Cardiovascular Imaging". Selv om kongressen i år kanskje ikke hadde så mange store nyheter, ga den en god oppdatering på de forskjellige områdene av kardiologien. Været var også sommerlig, slik at man i tillegg til det faglige hadde muligheten til å nyte sommeren på en av de mange Biergarten der en kunne nyte en Maß (1 liter) med øl og Brezn (den typiske salte kringlen).

Erik Øie, stedlig redaktør.



Kardiovaskulær billeddiagnostikk- årets tema på årets ESC- kongress

**Kristoffer Russel og
Anders Opdahl, Institutt
for kirurgisk forskning og
Hjertemedisinsk avdeling,
Rikshospitalet**

Kardiovaskulær billeddiagnostikk ble i følge lederen for årets programkomité, Jeroen Bax, valgt som årets tema på grunn av den nøkkelrollen den har fått i klinisk kardiologi. Med 73 sesjoner dedikerte til temaet, inklusive to av hovedsesjonene, bar kongressen preg av dette. De fire hovedmodalitetene innen non-invasiv billeddiagnostikk, ekkokardiografi, nukleærmedisin, hjerte-MR og hjerte-CT, ble alle omtalt i en rekke sesjoner. Sesjonene bar preg av at raskere og mindre enheter med bedre billedkvalitet og gjerne i kombinasjoner med andre modaliteter (hybrid-scannere), ble hevdet å gi raskere og mer presis diagnostisering på en mer skånsom måte. Foruten stadige tekniske forbedringer var det begrenset med store nyheter innen billeddiagnostikk. Vi har derfor valgt å omtale noen utvalgte temaer/sesjoner.

“Cardiac resynchronisation therapy and the search for non-responders”

Mye tid var satt av til CRT, og både pasientseleksjon, device-optimalisering og fremtidige indikasjoner ble diskutert. Problemet var at det ikke var så mye nytt.

På den muntlige abstrakt-sesjonen ”Imaging in CRT: from the veins to the muscle” fortalte P. Lim fra Frankrike om “Longitudinal strain delay index by speckle tracking imaging” som er et samarbeid mellom Assistance Publique-Hospitaux de Paris og Cleveland Clinic. Denne indeksen tar utgangspunkt i at forsinkede segmenter ved dyssynkroni har kontraksjon som forbigår ende-systolen og dermed gir et ufullstendig bidrag til ejeksjonen. Denne såkalte ”wasted energy” kvantifiseres ved summen av differansen mellom peak og ende-systolisk

strain i 16 segmenter. Ved denne metoden klarte forfatterne å identifisere 82 % (18/22) av responderne og 92 % (12/13) av non-responderne, og indeksen korrelerte bra med reversert remodelering i både den iskemiske og non-iskemiske populasjonen etter 3 måneder¹.

I sesjonen ”Imaging controversies in CRT” var det en ny gjennomgang av PROSPECT-studien med kritikk av ”core lab”-opplæring og forskjeller i ekkomaskiner som noen av momentene. Det ble ikke konkludert med noe konkret bortsett fra at tolking av TVI-baserte målinger er vanskelig og at mer brukervennelige indekser ved hjelp av for eksempel speckle tracking kan være svaret.

I ”Future indications for CRT” snakket J. Gorcsan fra USA om to nye internasjonale studier som nå er på vei for å evaluere CRT hos pasienter med smalt QRS-kompleks. Dette er på tross av RethinQ-studiens resultater som ikke viste noen klar effekt av CRT, og som til nå er den eneste randomiserte studien med smalkomplekset QRS. De nye studiene er støttet av industrien, og grunnlaget for nye studier med denne pasientgruppen er de positive funnene ved mindre studier samt svakheter ved RethinQ-studien, fortalte Gorcsan.

På ”How to improve the rate of responders with CRT” fikk vi høre om flere fremgangsmåter. Kort gjenfortalt: ekko for å kvantifisere mekanisk dyssynkroni, stress-ekko for å evaluere viabilitet, CT/MR for å evaluere arvev og vene-anatomi i venstre ventrikel, ekko for å stadfeste siste aktiverte region for optimal elektrode-plassering og optimalisering av pace-maker-innstillinger ved hjelp av ekko. Det kom ikke frem noen klare anbefalinger om hva som bør gjøres rutinemessig, og den kliniske hverdagen varierte mellom de ulike foredragsholderne.

Resymé: Det er fremdeles stor interesse rundt non-respondere og bedre seleksjon av CRT-pasienter, men bortsett fra strain delay-index var det lite nytt. The search for the non-responder continues.....

Koronar angiografi med CT

Potensialet som non-invasiv modalitet for visualisering av koronar anatomi og for påvisning av koronarsykdom, forklarer nok den store interessen som ble viet CT-angiografi på kongressen. I flere sesjoner ble ulike sider av CT-angiografi berørt. Med henvisning til en fersk rapport fra

ESC og ECNC² ble CT-angiografi hevdet å kunne bli til et alternativ til stress-tester og med tiden kanskje utfordre invasiv koronar angiografi. Det ble hevdet at signifikant koronarsykdom kunne utelukkes med 64-snitts-CT-angiografi og at CT-angiografi således kunne avlaste kapasiteten for invasiv koronar angiografi. Imidlertid var antallet falske positive relativt høyt, og billedkvaliteten på dagens utstyr for lav for å utfordre invasiv angiografi. Blant annet ble det fremhevet at koronar angiografi med 64-snitts-CT har spesielt høy negativ prediktiv verdi og at det derfor nå kunne anbefales hos pasienter med moderat risiko for koronarsykdom. Nytteverdien for å evaluere bypass-graft ble hevdet å være mer moderat, mens evaluering av de native karene var problematisk og forutsatte invasiv angiografi. Selv om artefakter forbundet med dagens stent-materialer vanskeliggjorde vurderingen av mindre stenter, ble det argumentert for nytteverdien av CT-angiografi ved større stenter (>3 mm i diameter).

Det ble stilt spørsmålet om det var riktig å bruke en teknikk som evaluerer anatomi fremfor en som evaluerer flow-reduksjon ved flere anledninger. Dette ble besvart med betraktninger for og mot de ulike modalitetene, med særlig vekt på at CT-angio har meget høy negativ prediktiv verdi og kan brukes hos asymptotiske med moderat risikoprofil og at kalsium-screening har vist seg å være nyttig hos asymptotiske pasienter med lav/moderat risikoprofil. Særlig Frank A. Fläschkamp fra Tyskland argumenterte for at tester for induserbar iskemi var avgjørende for evalueringen av pasienter som ble utredet for koronarsykdom og at de ikke kunne erstattes av anatomiske eller morfologiske undersøkelser. Videre advarte han sterkt mot å bruke CT-angio for å screene asymptotiske pasienter, noe som uansett ble frarådet i gjeldende anbefalinger.

Kardiovaskulær billediagnostikk i fremtiden

Fremtidsvisjoner om non-invasiv billediagnostikk ble presentert av både Juhani Knuuti,

Finland, og av Frank E. Rademakers, Belgia. Begge la vekt på at den rivende teknologiske utviklingen vil fortsette og medføre mindre og mer mobile enheter samt raskere undersøkelsestider med bedre billedkvalitet. Videre ble utviklingen av mer automatiserte analyser med kvantitative målinger vektlagt. Kommende sammensatte eller hybride scannere ble omtalt, hvor flere komplementære modaliteter kombineres i en enhet. Kombinasjonen av høy rommelig oppløsning for å gi presise anatomiske bilder med funksjonell informasjon ble fremhevet. Slike enheter vil være sentrale i fremtidens billeddiagnostikk fordi de muliggjør samtidig registrering av anatomiske og funksjonelle målinger av meget høy kvalitet på meget kort tid. Dagens kombinasjon av multislice CT med gamma-kamera eller PET eller PET kombinert med MR er tidlige eksempler på denne utviklingen.

Særlig Rademakers la vekt på edruelighet i forhold til hvordan klinikere skal forholde seg til den

raske tekniske utviklingen. Det viktige spørsmålet blir hva vi trenger å avbilde for å forbedre diagnostisering og prognosen til pasientene. Nye teknikker må kunne dokumentere en tilleggsverdi til eksisterende teknikker før de taes i klinisk bruk. Slike problemstillinger vil kunne bane vei for en ny sub-spesialitet innen kardiovaskulær billediagnostikk.

Referanseliste

1. Lim P, Buakhamsri A, Popovic ZB, Greenberg NL, Patel D, Thomas JD, Grimm RA. Longitudinal strain delay index by speckle tracking imaging: a new marker of response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2008;118:1130-1137.
2. Schroeder S, Achenbach S, Bengel F, Burgstahler C, Cademartiri F, de Feyter P, George R, Kaufmann P, Kopp AF, Knuuti J, Ropers D, Schuijf J, Tops LF, Bax JJ. Cardiac computed tomography: indications, applications, limitations, and training requirements: Report of a Writing Group deployed by the Working Group Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology and the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur Heart J*. 2008;29:531-556.



Oppdatering om biomarkører

**Jonas Hallén,
Hjertemedisinsk avdeling,
Aker universitetssykehus og
Jørgen Gravning, Institutt
for kirurgisk forskning,
Rikshospitalet**

Som vanlig på kardiologiske kongresser var det stor interesse og oppmerksomhet rundt biomarkører under ESC-kongressen i München. Både ny viten om eksisterende markører og studier av ferske, lovende kandidater ble presentert. Spekteret av biomarkører brukt i akutte og kroniske kardiologiske tilstander reflekterer ulike aspekter av sykdom, og det er økende fokus på "multi-marker strategy" og individualiserte profiler for å gjøre risikostratifiseringen mer individuell. Målet med bruk av biomarkører er både tidlig deteksjon av subklinisk sykdom, det å skille akutte fra kroniske sykdomstilstander, risikostratifisering med tanke på prognose og overlevelse, monitorering av effekt av behandling samt seleksjon av behandlingsstrategier. De ulike biomarkørene kan være markører for trombose, myocytiskemi og nekrose, inflammasjon og hemodynamisk status eller reflektere genotype.

Resultater fra BACH (Biomarkers in Acute Heart failure)-studien

I sesjonen "Clinical Trial Update" presenterte Alan Maisel (USA) BACH-studien. Den omfatter 1600 pasienter fra 15 sentre på 3 kontinenter med akutt hjertesvikt. Det er den hittil største studien med fokus på diagnostikk av akutt hjertesvikt ved hjelp av natriuretiske peptider. I BACH er ANP, et natriuretisk peptid som ble oppdaget og assosiert med hjertesvikt før BNP, relansert som biomarkør, først og fremst på bakgrunn av et nyutviklet ANP-assay. Studien viser at ANP er like bra som BNP til å stille diagnosen akutt hjertesvikt og at den hos grupper hvor fortolkning av BNP noen ganger er forbundet med vanskeligheter, kan gi ytterligere diagnostisk informasjon, som hos pasienter med nyresvikt og overvekt og hos eldre. I tillegg viste presentasjonen at ANP i en akuttsitua-

sjon reduserte klinisk ubesluttetshet med 29 %. Tilsvarende tall for BNP ble imidlertid ikke lagt frem. Også her ble det understreket at en multimarkør-strategi i hjertesviktdiagnostikk er mer informativt enn bruk av enkeltmarkører. Hvorvidt det vil være kostnads-effektivt å måle ANP i tillegg til BNP gjenstår å se.

Biomarkører og akutt koronarsyndrom

"Use and abuse of biomarkers in acute coronary syndromes" var en av de store sesjonene i München som gav nyttige føringer i riktig bruk av eksisterende markører som troponin, natriuretiske peptider, CRP og kreatinin.

Giannitis fra Heidelberg, Tyskland, snakket om troponiner, som i kjølvannet av de nye infarktdefinisjonene fra 2007 er blitt enda mer sentrale i diagnostikken av akutt koronarsyndrom. Selv med grenseverdi lagt så lavt som til 99-persentilen for distribusjonen hos en referansepopulasjon, bevarer troponinene sin prognostiske rolle. Den største utfordringen relatert til anvendelsen av troponin ved akutt koronarsyndrom er listen av ikke-koronare hjertesykdommer og også ikke-kardiologiske lidelser som gir troponin-forhøyelse, selv om troponin også i en slik kontekst er en sterk prediktor for fremtidig morbiditet og mortalitet. Der hvor konkurrerende lidelser kan vanskeliggjøre fortolkningen av troponin-målinger ved diagnostikk av akutt koronarsyndrom, ble det ved flere anledninger i München understreket at "rise and/or fall"-mønsteret er et godt hjelpemiddel (mer enn 20 % stigning fra baseline).

Crea fra Italia presenterte det siste nye om CRP i relasjon til akutt koronarsyndrom. CRP er assosiert til prognose ved akutt koronarsyndrom, men gir ingen prognostisk tilleggsinformasjon uavhengig av andre inflammasjonsmarkører. Crea understreket at CRP-forhøyelsen som ses ved akutt koronarsyndrom, er et uttrykk for pågående inflammatoriske prosesser og at anti-inflammatoriske intervensjoner i så måte representerer en mulighet for optimalisering av behandlingen.

Weber fra Tyskland omtalte de natriuretiske peptidene og hvordan de også i relasjon til akutt koronarsyndrom spiller en prognostisk rolle. Forhøyet NT-proBNP hos akutt koronarsyndrom-pasienter uten troponinutslipp identifiserer således en gruppe med høyere risiko. De

direkte kliniske implikasjonene av å definere en slik populasjon vet man lite om.

Järnberg fra Sverige viste hvordan det er en tett sammenheng mellom nyrefunksjon og prognose hos akutt koronarsyndrom-pasienter. Järnberg omtalte tre metoder som anvendes til å bestemme nyrefunksjon. Kreatininmåling, estimert GFR (Cockcroft-Gault eller MDRD) eller cystatin C. Selv om MDRD er en mer presis beregningsmetode, er Cockcroft-Gault bedre validert i forbindelse med dosering av mange medikamenter brukt i behandling av akutt koronarsyndrom. Cystatin C er en ny markør for nyreskade som filtreres fritt i de proksimale tubuli. En lineær sammenheng er vist å eksistere mellom cystatin C-kvartiler og kardiovaskulære lidelser. Cystatin C-nivå utviste en sterkere assosiasjon til mortalitet enn estimert GFR eller kreatinin.

Abstrakter

Mange abstrakter omhandlet også biomarkører. Noen av dem nevnes kort her:

GDF-15 er en lovende biomarkør hvor det allerede er publisert en rekke studier som viser at forhøyde *GDF-15*-nivåer i plasma hos pasienter med akutt koronarsyndrom predikerer død med høyere sensitivitet og spesifisitet enn både troponin, BNP, kreatinin og CRP. Også ved kronisk hjertesvikt er *GDF-15* en risikomarkør som gir vesentlig prognostisk informasjon i tillegg til BNP. På kongressen var det flere abstrakter som omhandlet *GDF-15* som prediktor for mortalitet og morbiditet bl.a. hos hjertesviktpasienter med CRT.

SIESTA-studien: Her ble det sammenlignet forskjellige etablerte risikoscore-systemer (GRACE, IPR, TIMI, PURSUIT) med inflammatoriske og hemodynamiske biomarkører hos en populasjon med 337 UAP/NSTEMI-pasienter. Kun NT-proBNP kom ut med signifikant prediktiv verdi i multivariatanalyse.

PEACE-studien: Det var flere abstrakter vedrørende ulike biomarkører målt hos pasienter inkludert i *PEACE*-studien, hvor pasienter med stabil angina pectoris var randomisert til ACE-hemmer (trandolapril) eller placebo. Roche har lansert et nytt høysensitivitetsassay for troponin T (hs-TnT) som gjør det mulig å bestemme nivåer ned til 0,001 µg/l. Torbjørn Omland fra Akershus universitetssykehus presenterer en analyse av hs-TnT hos 3679 av pa-

sientene fra *PEACE*-studien som viste at 97,9 % av pasientene hadde verdier over deteksjonsgrensen. Dette var assosiert med kardiovaskulær død og hjertesvikt (grenseverdi <0,004 µg/l for menn og 0,003 µg/l for kvinner), men kanskje noe overraskende ikke assosiert til akutt infarkt. Hos denne pasientgruppen med stabil koronar hjertesykdom, i motsetning til hos akutt koronarsyndrom-pasienter, er altså troponin ikke først og fremst en markør for fremtidige iskemiske hendelser.

Myeloperoxidase (MPO) er et hemeprotein som primært produseres av nøytrofile granulocytter og er vist å stige tidlig i forløpet av et hjerteinfarkt. Goldmann et. al. (Hamburg, Tyskland) presenterte et abstrakt hvor nivået av sirkulerende MPO ble bestemt på forskjellige tidspunkt i en tidlig fase av et hjerteinfarkt (gjennomsnittlig innleggelsestidspunkt 2,5 timer etter symptomdebut) hos 83 pasienter som initialt var troponin-negative. Undersøkelsen viste at MPO-nivåer i blod når en topp allerede 4 timer etter symptomdebut. Hvor mange pasienter med negative troponiner som hadde MPO-stigning ved ankomst, ble ikke oppgitt. Forfatterne foreslår at MPO bør undersøkes nærmere som en tidlig markør for myokardskade hos akutt koronarsyndrom-pasienter med negative troponiner ved første måling. Det er vel likevel tvilsomt om MPO vil spille en stor diagnostisk rolle i fremtiden, spesielt med tanke på stadig mer sensitive troponin-analyser.

Nytt om akutt koronarsyndrom

Erlend Aune, Hjertemedisinsk avdeling, Sykehuset i Vestfold.

Ved årets kongress ble det presentert nye retningslinjer for behandling av ST-elevasjons myokardinfarkt (STEMI). Uendret fra de forrige retningslinjene fra 2003 er fokus på tidlig diagnose, reperfusjonsbehandling så raskt som mulig og optimal sekundærprofylakse. Nytt er økt fokus på prehospitalt nettverk. Primær PCI er foretrukket fremfor trombolytisk behandling forutsatt at denne behandlingen kan gis innen 120 min fra første medisinske kontakt for alle pasienter, og innen 90 minutter for pasienter

med symptomvarighet <2 timer. Nytt er også en anbefaling for PCI hos pasienter med symptomvarighet >12 timer, men med pågående iskemi. Klopido­grel anbefales til alle i 12 måneder.

ON-TIME 2

Studien ble presentert av Arnoud W. J. van't Hof (Nederland). 1398 pasienter med STEMI og median iskemitid 75 min og transporttid 55 min ble randomisert prehospitalt til høydose tirofiban (GP IIb/IIIa-hemmer) eller placebo gitt under overflytting til primær PCI. De første 414 pasientene ble inkludert i en "open label run-in"-fase av studien fra to sentra, mens de neste 984 ble randomisert dobbelt blindet ved 24 sentra. Dette ble gitt på toppen av en basisbehandling med ASA 500 mg, klopido­grel 600 mg og ufraksjonert heparin 5000 IE. Primært endepunkt var gjenværende ST-elevasjon i EKG én time etter primær PCI. Sekundært endepunkt var TIMI 3-flow ved infarktrelatert arterie og "myocardial blush grade" etter PCI. Man fant statistisk signifikant mindre gjenværende ST-elevasjon i EKG både før ($11,4 \pm 9,4$ mm versus $12,4 \pm 9,4$ mm, $p=0,020$) og én time etter PCI ($3,7 \pm 5,2$ mm versus $4,8 \pm 6,0$ mm, $p<0,008$) for pasienter som fikk tirofiban. Færre pasienter forbehandlet med tirofiban opplevde det kombinert endepunktet død, ikke-fatalt hjerteinfarkt og revaskularisering av infarktrelatert arterie innen 30 dager ($5,8\%$ vs. $8,6\%$, $p=0,043$). Diego Ardisson (Italia) påpekte visse metodologisk svakheter og da spesielt at man måtte kombinere de to fasene av studien får å få effekt på kliniske endepunkter. Resultatene er interessante, men hvilken plass GP IIb/IIIa-hemmere skal få i prehospital behandling av STEMI-pasienter må nok fortsatt anses som uavklart.

HORIZONS

Roxana Mehran (USA) presenterte 30 dagersresultater fra en substudie av HORIZONS AMI-studien hvor 3602 pasienter med STEMI og symptomvarighet under 12 timer ble randomisert til ufraksjonert heparin og GP IIb/IIIa-hemmer (abciximab eller eptifibatid) eller bivalirudin i monoterapi (med eller uten GP IIb/IIIa-hemmer). Dette ble gitt på toppen av ASA og thienopyridin. Pasienter som var kandidater for primær PCI, ble randomisert 1:3 til henholdsvis metallstent eller medikamentavgivende stent (paclitaxel). Data fra 30 dagers oppfølging

ble presentert. Man undersøkte her betydningen av blødning og alvorlige kardiovaskulære hendelser for 30 dagers dødelighet via en litt komplisert Cox regresjonsmodell. De konkluderte med at alvorlig blødning er en viktig uavhengig prediktor for død hos pasienter med STEMI som gjennomgår PCI, og i hvert fall like viktig som reinfarkt. For pasienter med STEMI som gjennomgår PCI, ble det vist at behandling med bivalirudin sammenlignet med ufraksjonert heparin og GP IIb/IIIa-hemmer resulterer i signifikant reduksjon av blødninger, trombocytopeni og blodtransfusjoner. Dette oppnås med samme resultat for reinfarkt, stenttrombose, revaskularisering av infarktrelatert arterie og hjerneslag. 30 dagers mortalitet var statistisk signifikant lavere for bivalirudin ($3,1\%$ vs. $2,1\%$, $p=0,048$). Først når vi får langtidsresultatene fra denne studien kan vi si noe mer om hvilken plass bivalirudin skal få i behandlingen av disse pasientene.

APPRAISE-I

Dette er en fase 2-studie på den direkte faktor Xa-hemmeren apixaban gitt som sekundærprofylakse etter nylig STEMI eller NSTEMI/UAP og ble presentert på en av Hot Line-sesjonene. 1715 pasienter ble randomisert til placebo ($n=611$) eller én av fire doser med apixaban – $2,5$ mg x2 ($n=317$), 10 mg x1 ($n=318$), 10 mg x2 ($n=248$) eller 20 mg x1 ($n=221$) i seks måneder. Alle pasientene sto på ASA. Man sto fritt når det gjaldt bruk av klopido­grel. Primært endepunkt var alvorlig eller klinisk relevant blødning ut fra kriterier av International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH). Sekundært endepunkt var kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, alvorlig iskemi eller hjerneslag. De to armene med høyest dose apixaban ble avbrutt tidlig på grunn av overhyppighet av blødninger. Forekomst av alvorlig eller klinisk relevant blødning var 3% for placeboguppen, $5,7\%$ for apixaban $2,5$ mg x2 (HR $1,78$, 95% KI $0,91-3,48$, $p=0,09$) og $7,9\%$ for apixaban 10 mg x1 (HR $2,45$, 95% KI $1,31-4,61$, $p=0,005$), altså en doseavhengig økning i blødningsforekomsten. I tillegg fant man en trend i reduksjon av det sekundære endepunktet fra $8,7\%$ for placebo til $7,6\%$ for laveste dose apixaban (HR $0,73$, 95% KI $0,44-1,19$, $p=0,21$) og $6,0\%$ for apixaban 10 mg x1 (HR $0,61$, 95% KI $0,35-1,04$, $p=0,07$). Vi må nok vente på en fase 3-studie før vi kan

ta stilling til hvilken plass apixaban skal få i klinisk praksis. Det gjenstår å se hvilken dose man da ender opp med.

Akutt koronarsyndrom og behandling med platehemmere

**Javad Vahabi,
Medisinsk klinikk, Aker
universitetssykehus**

Raffael De Caterina, Chieti, Italia, og Christoph Bonde, Freiburg, Tyskland, tok for seg bruk av platehemmere ved akutt koronarsyndrom og pågående studier. Hjerter- og karsykdom er et økende helseproblem i hele verden. På verdensbasis er det ca. 2,5 millioner sykehus-innleggelser årlig med diagnosen akutt koronarsyndrom (akutt koronarsyndrom). Hjerter- og karsykdom er hovedårsak til dødelighet og sykdom i den vestlige verden. 5-10 % av pasientene med akutt koronarsyndrom dør eller får nytt hjerteinfarkt under sykehus-oppholdet. I tillegg dør 5-10 % av pasientene med akutt koronarsyndrom eller får nytt hjerteinfarkt i løpet av den første måneden, og dette skjer selv om pasientene får optimal behandling.

Behandling med blodplatehemmere er viktig og en del av standard-behandlingen av akutt koronarsyndrom. Farmakologisk kan platehemmere klassifiseres slikt:

- Cykloksygenase-hemmere (ASA), administreres peroralt.
- Thienopyridiner (klopidogrel, ticlopidin), administreres peroralt.
- Fosfodiesterase-hemmere (dipyridamol), administreres peroralt.
- Glycoprotein IIb/IIIa-reseptor-antagonister (abciximab og tirofiban), administreres intravenøst.

Til tross for den godt dokumenterte virkningen er det en del problemer knyttet til behandling med platehemmere. Det er stadig fare for alvorlig blødning som er en fryktet klinisk tilstand. Et annet problem er at en del pasienter ikke har full effekt av behandlingen; det vil si de utviser

”resistens” eller er ”non-respondere”. Enda et problem er at virkningen av disse stoffene er irreversible, dvs. at de har lang halveringstid, og virkningen inntrer også langsomt. I den forbindelse er det en ulempe at medikamentet er et ”pre-drug” som klopidogrel. I kliniske forsøk har det vist seg at dette kan motvirkes ved å velge en høy oppstart-dose.

Det forskes på nye virkestoffer, og det foregår store internasjonale studier med utprøving av nye medisiner. Resultatene av TRITON-TIMI 38-studien ble publisert i fjor og videre kommentert på årets ESC-kongress av Stephen D. Wiviott, Boston, USA. I denne studie som er dobbel-blindet, ble ASA + klopidogrel 300 mg/75 mg sammenliknet med ASA + prasugrel 60 mg/10 mg hos 13 600 pasienter med akutt koronarsyndrom. Pasientene ble fulgt opp i ett år. I denne studie oppnådde man ytterligere reduksjon av kardiovaskulær død og stent-trombose i pasientgruppen som fikk prasugrel. Men til gjengjeld økte alvorlige blødningskomplikasjoner inkludert død som skyldes blødning (1,8 % i klopidogrel-gruppen vs. 2,4 % i prasugrel-gruppen). Når man undersøkte total-mortalitet i TRITON-studien, var den faktisk helt likt i klopidogrel- sammenliknet med prasugrel-gruppen. Det betyr at det man har vunnet med økt beskyttelse mot trombose, tapte man igjen på blødningssiden.

PLATO er en annen stor internasjonal studie som sammenligner platehemmeren AZD6140 med klopidogrel hos pasienter med akutt koronarsyndrom. Inklusjonen av pasientene er avsluttet, og det ventes nå på resultatene etter oppfølgingstiden.

Konklusjon

Det finnes flere gode platehemmere, men ingen av disse er ideelle. Jakten på å finne bedre platehemmere fortsetter med minst like høy tempo som tidligere. Den ideelle situasjon ville være å kunne identifisere de pasienter som har henholdsvis størst risiko for blødning og størst gagn av aggressiv platehemming, for eksempel ved hjelp av ”bedside”-målinger av platefunksjonen. Slik individualisert behandling er imidlertid fremdeles i barneskoene.

Nyheter vedrørende diabetes og hjerte-karsykdommer

Geir Øystein Andersen, Hjereteavdelingen, Ullevål universitetssykehus

I tillegg til en hyggelig by med godt drikke bød kongressen i år på et bra faglig program dog uten de store "hot-line"-nyhetene. Det var i år relativt stort fokus på diabetes og hjerte-karsykdommer, og jeg vil i det følgende referere fra noen av disse sesjonene. Søkeordet "diabetes" ga 517 treff i programmet slik at det var nok å velge mellom.

CARDia

Akhil Kapur (Storbritannia) presenterte resultater fra CARDia-studien (Coronary artery revascularisation in diabetes). Retningslinjer som anbefaler koronar kirurgi (CABG) framfor PCI hos diabetikere med fler-karsykdom, bygger i stor grad på en substudie (353 pasienter) i BARI-studien fra rundt 1990. CARDia hadde et "non-inferior"-design hvor hypotesen var at PCI var like bra som CABG. Diabetikere (n=510) med fler-karsykdom eller kompleks én-karsykdom ble randomisert til PCI (med Reopro) og stenting (70 % drug eluting stent, DES) eller CABG. Etter ett år var det ingen forskjell i kombinert endepunkt (død, ikke-fatalt infarkt, ikke-fatalt slag) for CABG vs. PCI, 10,2 vs. 11,6 % (ns.). Det var ingen forskjell for død, men signifikant flere revaskulariseringsprosedyrer i gruppen som fikk PCI (9,9 vs. 2,0 %) og en trend mot flere hjerneslag i CABG gruppen (2,5 vs. 0,4 %, p=0,09). Det var ingen forskjell om en analyserte gruppen som fikk DES, separat. Studien oppnådde ikke kravene til "non-inferiority" for PCI vs. CABG da antallet var for lite til å gi tilstrekkelig styrke til en slik beregning, men ble likevel oppfattet som en bekreftelse på at PCI vil kunne være et godt alternativ til CABG også hos diabetikere.

Gulf RACE

M. Zubaid fra Kuwait la fram registerdata fra Midtøsten på 6706 pasienter med akutt koronarsyndrom og viste enda høyere forekomst av

diabetes enn vi har sett i registeret fra Vest-Europa og USA: 41 % hadde diabetes, de hadde mer komorbiditet, oftere atypiske brystmerter, lengre sykehistorie før hospitalisering og større sjanse for å utvikle hjertesvikt og kardiogent sjokk enn ikke-diabetikere.

MC Brindisi fra Dijon, Frankrike, målte 2-timers glukoseverdier etter et standardisert måltid (post-prandiale verdier) på 193 pasienter med akutt hjerteinfarkt. Pasienter med kjent diabetes eller glukoseverdier over 11 mmol/l ble ekskludert. Prøver ble tatt både dag 1 og dag 3 etter ankomst. Ca. halvparten hadde STEMI. Fastende glukose sank fra dag 1 til dag 3, mens postprandial glukose var uendret. En fant klar korrelasjon mellom dag 3 fastende og post-prandiale verdier og mortalitet etter 6 måneder i kombinasjon med hjertesvikt under oppholdet. Etter korrigering for en rekke risikofaktorer inkludert EF, var fortsatt fastende og 2-timers glukose-verdier på dag 3 uavhengige prediktorer for fremtidige hendelser.

EUROASPIRE

Dette er en stor europeisk database (22 sentere) som blant annet fokuserer på hvordan diabetes affiserer pasienter med etablert koronarsykdom og hvordan diabetes håndteres i de ulike land i Europa. Totalt 8884 av pasientene med koronarsykdom oppga selv at de hadde diabetes. Dette tilsvarte 25 % av populasjonen. Ut i fra fastende blodprøver hadde 11 % udiagnostisert diabetes, 30 % forhøyet fastende glukose (men under 7,0 mmol/l) og bare 30 % hadde normalt glukoseregulering. I løpet av siste 10 år økte prevalensen med 60 %. Flertallet av pasientene hadde dårlig regulert blodglukoseverdier og dette bedret seg ikke gjennom de siste 10 år.

HUNT 1

Ane Cecilie Dale, Rune Wiseth mfl. presenterte resultater fra HUNT 1 (ca. 75 000 nordtrøndere >40 år) med 20 års oppfølging av individer med nyoppdaget diabetes som ble sammenlignet med individer (kjønn- og alders-matchet) uten diabetes. Etter justering for andre faktorer (BMI, BT, røyking, utdanning, etablert hjerte-karsykdom) hadde pasienter med diabetes 60 % høyere risiko for å dø av iskemisk hjertesykdom. Risikoen var liten (HR 1,2) hos pasienter med god kontroll på sin diabetes (HbA1c målt årlig, <7,38 %), men betydelig hos pasienter med dår-

lig regulert diabetes (HbA1c >7,38 %). Undersøkelsen gir nyttig informasjon til den pågående debatten om intensiv vs. moderat senking av blodglukose som ACCORD- og ADVANCE-studiene har reist. I ACCORD-studien var det økt dødelighet i gruppen hvor en oppnådde å senke HbA1c til 6,4 %.

GLUMIK

I tillegg til HUNT-data ble det også presentert norske data fra Ullevål universitetssykehus på diabetes og hjertesykdom. Eva Cecilie Knudsen og medarbeidere presenterte data på oral glukosetoleransetesting av 220 pasienter uten kjent diabetes innlagt med STEMI. Oral glukosetoleransetesting ble gjort dagen etter PCI og gjentatt etter 3 måneder. En fant en relativ høy prevalens av patologisk glukoseregulering (46 %) ved den første målingen, men ved ny testing var det lav reproducerbarhet (54 %) og bare 25 % av pasientene ble klassifisert i gruppen med patologisk glukoseregulering. Selv om studien ikke kan si noe om betydning av tidlig testing for prognose, vil resultatene problematisere gjeldene retningslinjer om bruk av oral glukosetoleransetesting for utskrivning etter hjerteinfarkt, med tanke på diagnostisering av uoppdaget diabetes og ned-satt glukosetoleranse.

Ett mer basalt arbeid fra en polsk gruppe ble presentert av A. Undas. Seksti pasienter med akutt koronarsyndrom (akutt koronarsyndrom) ble delt inn i tre grupper: kjent diabetes, hyperglykemi (>7 mmol/l) uten kjent diabetes og pasienter med glukoseverdier <7 mmol/l. Dannelse av trombin-antitrombin-komplekser (TAT) og løselig CD40-ligand (markør på plateaktivering) ble målt i blod samlet fra kanten av et standardisert sår lagd for å måle blødnings-tid, i tillegg til i venøst blod. Diabetikere, men også pasienter uten kjent diabetes, men med hyperglykemi, hadde økt produksjon av TAT og frigjøring av CD40-ligand. Forfatterne konkluderte med at hyperglykemi hos pasienter innlagt med akutt koronarsyndrom er assosiert med økt trombin-produksjon, plateaktivitet og redusert effekt av trombolyse, og dette er uavhengig av kjent diabetesdiagnose. Hyperglykemi medfører altså protrombotiske effekter selv hos pasienter hvor koagulasjonsprosessene er aktiverte som ledd i pågående trombosing av koronarkar.

Til slutt nevnes at det også denne gangen var en del sesjoner som omtalte ulike tiltak for

behandling av hyperglykemi, både i forbindelse med akutt hjerteinfarkt/akutt koronarsyndrom og som ledd i langtidsoppfølging av diabetikere, uten at det fremkom de store nyhetene. Fortsatt savnes mer praktisk orienterte retningslinjer for behandling av hyperglykemi.

Kliniske studier og stamcellebehandling

Jan Otto Beitnes, Hjertemedisinsk avdeling, Rikshospitalet

I den grad et element av ”hype” har preget oppmerksomheten rundt celleterapi de senere årene, bød årets kongress på et mer overkommelig antall sesjoner om emnet. Noen av foredragene var likevel lagt parallelt, og referatet representerer et utvalg. På den kliniske siden kom høydepunktet da Michal Tendera fra Katowice i Polen la frem resultater fra REGENT-studien på en av ”Hot Line”-sesjonene: 200 pasienter med fremreveggs-STEMI behandlet med primær PCI og LVEF under 40 % ble randomisert til kontrollgruppe (n=40), uselekterte mononukleære benmargceller (mBMC, n=80) eller CD34⁺CXCR4⁺-selekterte benmargceller (n=80). Sistnevnte fraksjon utgjør ca 1 % av mBMC. Høsting av de autologe cellene og den påfølgende intrakoronare infusjon ble gitt i snitt 7 dager etter infarkt. De primære endepunkt, venstre ventrikkels volumer og EF, ble vurdert ved baseline og etter 6 mnd. med MR i alle grupper og i tillegg med kontrast-ventrikulografi i behandlingsgruppene. EF bedret seg i løpet av observasjonstiden signifikant i behandlingsgruppene (fra hhv 35 % til 38 % i uselektert gruppe og fra 37 % til 40 % i selektert gruppe), men ikke i kontrollgruppen (39 % både ved baseline og 6 mnd.). Det var imidlertid ikke statistisk signifikant forskjell i endring av EF mellom gruppene. Det var ingen signifikante forskjeller i volum. De sekundære, kliniske, ”safety”-endepunktene var lavfrekvente og fordelte seg likt i gruppene. Studien bekrefter altså at behandlingen er sikker og gjennomførbart, men effekt målet er negativt og føyer seg altså inn i rekken av mellomstore mBMC-studier som ikke viser vesentlig behandlingseffekt på LVEF. H. Drexler fra Hannover, Tyskland,

poengterte i sin kommentar til studien at det er like mange CD34⁺CXCR4⁺-celler (=”stamceller”) i den ufraksjonerte gruppen, slik at man vel neppe kunne vente forskjeller mellom behandlingsgruppene. Han stilte i sin kommentar spørsmål om kvalitet på cellebehandling og -kvalitet, slik man har gjort også vedrørende den norske ASTAMI-studien. Det ble imidlertid også lagt frem oppfølgingsdata fra Drexlers egen BOOST-studie, som er en av de 2 mBMC-studiene som initialt var positive på primært endepunkt. Etter 5 år er det ingen forskjell mellom gruppene (n=30+30) på kliniske endepunkter (2 dødsfall i hver gruppe, 3 vs. 2 innleggelses med forverret hjertesvikt, ingen alvorlige arytmier). LV-funksjon bedømt ved MR viste etter 6 måneder betydelig bedret EF i behandlingsgruppen (6,7 % bedret EF vs. 0,7 % i kontrollgruppen, p=0,0026), men etter 5 år er det ingen forskjell (-2,6 vs -3,3 prosentpoeng). Mer positive kliniske resultater ble rapportert fra Strauers gruppe i Düsseldorf, Tyskland. IACT-studien (intrakoronar mBMC-behandling ved kronisk koronarsykdom og gjennomgått infarkt) ble publisert første gang i 2005. Studien var nå eksplandert fra 18+18 til 80 +30 pasienter og oppfølgingstiden utvidet fra 3 mnd. til 1 år. Hos de 80 behandlede pasientene så man etter 1 år 23 % reduksjon i infarktstørrelse, 12 % bedring i LVEF og 13 % økning i VO₂-max. I en parallell kontrollgruppe på 30 pasienter så man ingen endringer etter 1 år. Studien var åpen, ikke randomisert (pasienter som ikke ville ha aktiv behandling ble brukt som kontroller!) og med ventrikulografi som eneste refererte LV-funksjonsmål. Designet gjør det således vanskelig å tillegge resultatene vesentlig vekt. Klinisk er det altså fortsatt en lang vei å gå. Både kliniske og eksperimentelle data viser at svært få injiserte celler retineres og overlever i hjertet over tid. De fleste i miljøet er vel også enige om at autologe mBMC ikke transdifferensierer til kardiomyocytter etter injeksjon hos postinfarktpasienter. I den grad cellene har effekt er hypotesen at cellene bevirker parakrine effekter som gir økt angiogenese og eventuelt redusert apoptose i og omkring infarktområdet.

Eksperimentelt forsøker man å løse problemene bit for bit. Nye kateterbaserte løsninger for celleinjeksjon og celleinfusjon er under utvikling. For bedre å vurdere cellenes overlevelse og funksjon in vivo forbedres bil-

leddiagnostikk med både MR og ekkokardiografi. Mikroboblebaserte ultralydteknikker for molekylær billediagnostikk in vivo virker besnærende- ikke bare for celleforskning. Karakterisering av ”homing”-prosesser, adhesjon, transmigrasjon, differensiering og apoptose pågår, og en rekke kliniske studier med ulike celletyper vil snart bli presentert. Personlig tror jeg imidlertid reell regenerasjon av kardiomyocytter forutsetter et gjennombrudd innen høsting og ekspansjon av hjertets egne stamceller, kontroll på differensiering og immunogenitet av humane embryonale stamceller (hESC) eller induerte pluripotente stamceller (iPS-celler).

Konklusjon: De første kliniske studiene tilsier at metodene bør forbedres. Den prekliniske forskningen gjør fremskritt. Potensialet på feltet er i teorien meget stort, men jeg tror at den som vil se reell, omfattende regenerasjon av myokard etter hjerteinfarkt hos menneske fortsatt må smøre seg med tålmodighet.

Antineoplastiske medikamenter og kardiotoxisitet

**Leif Erik Vinge,
Medisinsk avdeling,
Diakonhjemmet sykehus**

I denne sesjonen ble det redegjort for et økende problem/utfordring innen nyere cancerbehandling, nemlig utvikling av kardiomyopati. Det er et faktum at stadig flere vil behandles med nyere antineoplastiske medikamenter og at behandlingen vil kunne trekkes ut over år (dette er særlig gjeldene for de såkalte receptor tyrosinkinase-inhibitorene). Allerede nå er det vist at nye, svært lovende antineoplastiske medikamenter som imatinib (Gleevec®) og trastuzumab (Herceptin®) kan føre til kardial dysfunksjon og alvorlig hjertesvikt. Det er likevel slik at disse medikamentene til dels har hatt revolusjonerende effekter på utvalgte cancerformer når det gjelder sykdomsfri overlevelse, en nytte som i stor grad oppveier de ugunstige effektene.

D. Leung fra Liverpool, Australia, baserte sitt innlegg på det faktum at disse terapiformene er kommet for å bli og at kardiologer må søke diagnostiske metoder for tidlig erkjen-

nelse av kardiomyopati-utvikling. Hans forslag var at kardiologen må tidlig inn for "baseline"-målinger av kardial funksjon, for deretter å følge opp pasienten med nye målinger etter oppstartet behandling. Leungs hovedbudskap var at vevsdoppler-undersøkelse, strain rate (tøyningshastighet)-målinger og stress-ekkokardiografi var de mest sensitive undersøkelser for tidlig påvisning av kardiotoxisitet. I Norge har jeg forstått at MUGA og EF-beregninger ved standard ekkokardiografi er de vanligst benyttede modaliteter. T. Force fra Philadelphia, USA, redegjorde for det biologiske grunnlaget for at disse nyere medikamentene kan medføre kardial dysfunksjon. De nyere antineoplastiske medikamentene deles i to grupper: monoklonale antistoffer (mAbs) rettet mot vekstfaktor-reseptorer eller deres ligander og små molekylære substanser som inhiberer reseptor tyrosin-kinaser (Tyrosine Kinase Inhibitorer – TKI). P.t. har FDA godkjent 21 mAbs og 81 TKIs. Dessverre er kun et fåtall av disse medikamentene undersøkt med tanke på utvikling av kardial dysfunksjon. Den kardiale toksisiteten av disse medikamentene er enten uttrykk for "on-target"-effekter eller "off-target"-effekter. Den kardiale dysfunksjon forårsaket av "on-target"-effekter skyldes at signalsystemet noen av disse medikamentene er rettet mot, har vesentlig betydning for kardial homeostase.

G. De Keulenaer fra Antwerpen, Belgia, redegjorde for erfaringene gjort i HERA-studien. Ca. 25 % av pasientene med cancer mammae har oppregulert Her2-genet. Disse pasientene profitterer på behandling med trasztuzumab (Herceptin®). I trasztuzumab-intervensjonsgruppen fant man at 0,5 % av pasientene utviklet alvorlig hjertesvikt, 1,7 % fikk symptomatisk hjertesvikt og 7 % fikk påvist redusert EF under behandlingsperioden. Det er i tidligere studier også funnet en potensering av den kardiotoxiske effekten (opp mot 27 % kardial dysfunksjon) ved samtidig behandling med antracycliner.

Denne sesjonen var for meg en nyttig påminnelse om at det kardiologiske fagfelt er omfattende. Etter noen raske orienterende telefonsamtaler med ledende kreftsentra i Oslo (Ullevål universitetssykehus og Radiumhospitalet) virker det som om indikasjonen for oppfølging av kardial funksjon under antracyclin-behandling er ganske lik. Utvalgte pasienter (særlig yngre pasienter som har mottatt antracycliner i

kurativ hensikt, spesielt ved samtidig bestråling mot mediastinum, dvs. intratorakale lymfomer) følges opp med MUGA eller ekkokardiografiske målinger av EF etter 5 år, noen ganger etter 10 år. Sistnevnte er nok riktig da det under sesjonen ble stresset at kardiomyopati forårsaket av antracycliner kan komme etter mange år. Vedrørende behandling med trasztuzumab i Norge følges pasienter opp med ekkokardiografiske målinger av LVEF hver tredje måned i behandlingsperioden. Ved fallende EF (under 50 %) nulles medikasjonen; dersom dysfunksjonen vedvarer ved gjentatt måling seponeres medikamentet.

Det virker på meg som om det er flere momenter/aspekter som må erkjennes/vurderes/undersøkes av både onkologer og kardiologer:

- Utvikling av kardial dysfunksjon er noe som kan forårsakes av nyere antineoplastiske medikament.
- Det finnes mer sensitive metoder for tidlig påvisning av kardiomyopati enn dem som tradisjonelt er brukt i dag, men vil tidlig påvisning av kardiotoxiske effekter ha klinisk betydning?
- Når, hvordan og hvor ofte skal pasienter som mottar potensielt kardiotoxiske medikament, undersøkes?
- Hvordan skal vi forholde oss til/behandle kardiotoxiske effekter? Seponere antineoplastiske medikament? Muligheter for behandling med kardiale medikament?



"Hot Line"-presentasjoner

De fleste av studiene som ble presentert på de 3 "Hot Line"-sesjonene, hadde enten relasjon til hjertesvikt eller koronarsykdom, og de fleste av disse blir presentert nedenfor. I tillegg er CARDia, REGENT og APPRAISE-I presentert i referatene over.

Erik Øie, stedlig redaktør.

Hjertesviktstudier presentert under "Hot Line"

**Lars Gullestad,
Hjertemedisinsk avdeling,
Rikshospitalet**

TIME-CHF (Intensified (BNP-Guided) versus Standard (Symptom-Guided) Medical Therapy in Elderly Patients with Congestive Heart Failure)

BNP/proBNP er en viktig markør på venstre ventrikel-dilatasjon og -dysfunksjon og er en viktig prognostisk faktor. Et spørsmål som ikke tidligere har vært adekvat besvart, er om BNP kan brukes til å styre behandlingen. I TIME-CHF-studien ble 499 eldre pasienter (>60 år) med kjent hjertesvikt som hadde vært hospitalisert for hjertesvikt siste 12 mnd., EF <45 % og øket BNP-verdi randomisert til intensivert (BNP-veiledet) eller standard symptomveiledet behandling. Det primære endepunkt var død eller hospitalisering samt livskvalitet (QoL). Målsetting i den intensive gruppen var en BNP-verdi på <400 pg/ml hos pasienter <75 år og <800 pg/ml hos dem over 75 år som kunne oppnås med å optimalisere ACE-hemmer-dosen, øke diuretika-dosen, legge til aldosteronblokker, angiotensin II-blokker, digoxin eller nitrat og evt. legge til thiaziddiuretika eller metolazone. Gjennomsnittsalder var 77 år, 38 % kvinner og 80 % hadde 2 eller flere andre sykdommer. Studien viste at BNP-styrt behandling ikke ga tilleggsgevinst mht. død og hospitaliseringer sammenlignet med standard klinisk oppfølging. Det var imidlertid en ulik respons iht.

alder. Mens BNP-styrt behandling hadde en signifikant effekt på død og hospitaliseringer i aldersgruppen 60-74 år, hadde pasienter >75 år ingen effekt og opplevde endog en forværelse av livskvaliteten. Ut fra denne studien er det ikke grunn til å anbefale rutinemessig BNP-styrt behandling av pasienter med hjertesvikt, men en slik tilnærming kan være av verdi ved subgrupper. Det er behov for flere studier.

BEAUTIFUL (Ivabradine for Patients with Stable Coronary Artery Disease and Left Ventricular Systolic Dysfunction)

Hjertefrekvens (HR) er en sterk prediktor for kardiovaskulære hendelser og død blant pasienter med kjent koronarsykdom og i den generelle befolkning. Betablokkere reduserer sykkelighet og dødelighet både hos pasienter med koronarsykdom og hjertesvikt, noe som i stor grad har vært tilskrevet reduksjon av hjertefrekvensen, men de har også andre egenskaper som kan medvirke til en gunstig effekt og evt. bivirkninger. Ivabradine er en spesifikk hemmer av I_f -kanaler i sinusknuten og gir en frekvensreduksjon hos pasienter med sinusrytme. Ivabradine affiserer ikke blodtrykk, hjertets kontraktilitet, overledning eller ventrikulær repolarisering og synes å ha en bedre bivirkningsprofil enn betablokkere. I tråd med dette har tidligere studier vist en bedring av symptomer og iskemi hos pasienter med angina pectoris. Hvorvidt medikamentet også har gunstig effekt hos pasienter med koronarsykdom og tegn på venstre ventrikel-dysfunksjon ble testet i BEAUTIFUL-studien. Totalt 10917 pasienter med tegn på koronarsykdom og EF <40 % ble randomisert til ivabradine 5 mg x 2 (økende til 7,5 mg x 2) eller placebo. Median oppfølgingstid var 19 mnd. Gruppen var godt behandlet; bl.a. fikk 90 % en ACE-hemmer eller angiotensin II-blokker, 87 % betablokker og 30 % aldosteronantagonist. Ivabradine reduserte HR fra en gjennomsnittsverdi på 71,6 med 6 slag i forhold til placebo. Studien viste at Ivabradine ikke reduserte det primære endepunkt som var en kombinasjon av kardiovaskulær død og hospitalisering for akutt hjerteinfarkt eller hjertesvikt (844 (15,4 %) på ivabradine og 832 (15,3 %) på placebo). Antall dødsfall var også lik med 572 (10 %) på ivabradine og 547 (10 %) på placebo. Det var flere som stoppet studiemedikasjon med ivabradine

(28 %) enn på placebo (16 %), hovedsakelig pga. flere med bradykardi. I en forhåndsdefinert subgruppe med hjertefrekvens >70 (n=5392) hadde ivabradine ingen effekt på det primære endepunkt (HR 0,91; 95 % KI 0,81-1,04), men reduserte antall hospitaliseringer for fatale og ikke-fatale hjerteinfarkt og koronar revaskularisering med 30 % (HR 0,70; 95 % KI 0,52-0,93, p=0,016). Ivabradine har derfor ingen plass som rutinepreparat hos pasienter med koronarsykdom og venstre ventrikel-dysfunksjon, spesielt ikke dersom frekvenskontrollen med betablokker er adekvat, men kan være av verdi hos pasienter med hjertefrekvens >70.

GISSI-HF (Effect of Rosuvastatin in Patients with Chronic Heart Failure)

Interessen for behandling med statiner hos pasienter med hjertesvikt har vært stor. Eksperimentelle studier, observasjonsstudier, subanalyser over effekten av statiner i store randomiserte hjertesviktstudier der andre medikamenter enn statiner har vært studert og mindre placebokontrollerte studier har tydet på en gunstig effekt av statiner ved hjertesvikt. I mars 2008 ble resultatene av CORONA-studien publisert. I denne studien ble 5011 pasienter >60 år med hjertesvikt pga. koronarsykdom, NYHA-klasse II-IV og EF <40 % randomisert til rosuvastatin 10 mg/dag eller placebo. Etter median oppfølging på 33 mnd. fant man ingen signifikant effekt på det primære endepunktet totaldød, kardiovaskulær død eller ikke-fatale kardiovaskulære hendelser. Rosuvastatin reduserte antall hospitaliseringer.

På denne konferansen ble resultatene av GISSI-HF-studien presentert. 4574 pasienter med symptomatisk hjertesvikt uansett årsak og grad av venstre ventrikel-dysfunksjon (EF <40 hos 10 %) i NYHA-klasse II-IV ble randomisert til rosuvastatin 10 mg/dag eller placebo. Rosuvastatin resulterte i et signifikant fall av LDL på 32 % etter 1 år og 27 % etter 2 år, mens endringen på placebo ikke var signifikant. Også CRP-nivået ble redusert med 0,45 mg/l (16,6 %) etter 3 mnd. behandling med rosuvastatin. Det primære endepunkt var en kombinasjon av tid til død eller tid til død og hospitalisering for kardiovaskulære sykdommer. Etter en median oppfølging på 3,9 år var 657 (28,8 %) døde i gruppen som fikk rosuvastatin, og 644 (28,1 %)

i placebogruppen (HR 1,0; 95 % KI 0,89-1,22), mens det var 1305 (57 %) på rosuvastatin og 1283 (56 %) på placebo som var døde eller hadde vært hospitaliser pga. en kardiovaskulær årsak (HR 1,01; 99 % KI 0,98-1,112). Det var heller ikke effekt på sekundære endepunkter som totalt antall hospitaliseringer, hospitalisering for hjertesvikt, slag, hjerteinfarkt eller plutselig død. Rosuvastatin ble godt tolerert med bivirkningsfrekvens tilsvarende placebo. Samlet sett viser studiene at statiner ikke er indisert som rutinebehandling ved hjertesvikt, men kan ha effekt i subgrupper. Utfordringen ligger i å identifisere disse.

GISSI-HF (Effect of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Patients with Heart Failure)

N-3 flerumettede fettsyrer (n-3 PUFA) har i kliniske og eksperimentelle studier hatt gunstig effekt på endotel funksjon, inflammasjon, plateaggregasjon, blodtrykk, ventrikkelfunksjon og autonom nervertonus. N-3 PUFA har tidligere vært testet både for primær- og sekundærprevensjon ved koronarsykdom og synes å ha en gunstig effekt. I denne studien ble medikamentet testet ved hjertesvikt. 6975 pasienter med hjertesvikt uansett årsak og grad av venstre ventrikel-dysfunksjon (EF <40 % hos 10 %) i NYHA-klasse II-IV ble randomisert til n-3 PUFA 1 g/dag eller placebo. Gjennomsnittsalder var 67 år (42 % >70 år), 22 % var kvinner og gjennomsnittlig EF var 33 %. 94 % brukte ACE-hemmere eller ARB, 65 % betablokker og 39 % spironolakton. Studien viste at n-3 PUFA reduserte antall døde med 9 %; antall døde på n-3 PUFA og placebo var henholdsvis 955 (27 %) og 1014 (29 %) (HR 0,91; 95 % KI 0,833-0,998, p=0,041). N-3 PUFA reduserte også det kombinerte endepunktet død eller hospitalisering for kardiovaskulær årsak med 8 %; 1981 (57 %) på n-3 PUFA og 2053 (59 %) på placebo (HR 0,92; 99 % KI 0,849-0,999, p=0,009). Behandling ble godt tolerert, og antall bivirkninger var lik i begge grupper.

GISSI HF-studien viser således en moderat effekt av n-3 PUFA som tilleggsbehandling ved hjertesvikt som i utgangspunktet er godt behandlet. Det er samlet blod til subanalyser i studien, og bl.a. blir det viktig å avklare om det er noen sammenheng mellom konsentrasjon av n-3 PUFA i blodet og effekt.

“Hot Line”-presentasjoner med relasjon til koronarsyndrom

Erik Øie, Hjertemedisinsk avdeling, Rikshospitalet

TRANSCEND (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease)

I HOPE- og EUROPA-studiene, men ikke i PEACE-studien, reduserte behandling med ACE-hemmere mortalitet og tilfeller av hjerteinfarkt og hjerneslag hos pasienter med høy risiko for kardiovaskulære hendelse som ikke hadde venstre ventrikkel-dysfunksjon eller hjertesvikt. Tilsvarende studier med angiotensin-II-blokkere har ikke vært gjennomført tidligere. Siden opp til 20 % av pasientene ikke tolererer ACE-hemmere, har det vært et ønske å undersøke om en angiotensin-II-receptor-blokker har tilsvarende gunstige effekter. I TRANSCEND ble effekten av angiotensin-II-receptor-blokkeren telmisartan undersøkt i en tilsvarende pasientpopulasjon med høy risiko for kardiovaskulære hendelser. Pasienter ble randomisert til telmisartan 80 mg daglig (n=2954) eller placebo (n=2972), og median oppfølgingsstid var 56 måneder. Selv om telmisartan reduserte blodtrykket med 4,0/2,2 mmHg, var det ingen signifikant effekt på det primære endepunkt som var kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, hjerneslag eller hospitalisering for hjertesvikt. Det var imidlertid en signifikant reduksjon i et av de sekundære endepunktene, nemlig kardiovaskulær død, hjerteinfarkt eller hjerneslag. Dette var det primære endepunkt i HOPE-studien. Effekten var imidlertid moderat (RR 0,87, $P=0,048$ ujustert) og ikke signifikant ($P=0,068$) etter justering for antall sammenligninger og overlapp med primært endepunkt. I tillegg var det signifikant færre hospitaliseringer pga. kardiovaskulære årsaker (RR 0,92, $P=0,025$). Selv om telmisartan var godt tolerert, var resultatene noe skuffende siden det ikke var noe effekt på det primære endepunkt og kun moderat effekt på et sekundært endepunkt.

En kan spørre seg hvorfor tidligere studier har vist effekt av ACE-hemmere hos tilsvarende høyrisikopasienter, mens en angiotensin-II-receptor-blokker ikke gir samme resultater. En forklaring kan være at pasientene i TRANSCEND var mer optimalt behandlet med andre medikamenter enn i HOPE og EUROPA slik at blokkade av renin-angiotensin-systemet (RAS) ikke gir tilleggseffekt. En støtte for dette synet er PEACE-studien som ikke viste tilleggseffekter av ACE-hemmeren trandolapril hos koronare høyrisikopasienter som fikk mer optimal tilleggsbehandling enn i HOPE og EUROPA. Men den beste støtten for dette synet er ON-TARGET-studien der telmisartan hadde samme effekt som ramipril (som var ACE-hemmeren som ble brukt i HOPE-studien) i den samme pasientpopulasjonen som TRANSCEND. En kan derfor spørre seg om det hos høyrisikopasienter på optimal medikamentell behandling (statiner, ASA, betablokker) er indikasjon for RAS-hemmere, enten det er ACE-hemmere eller angiotensin-II-reseptor-blokkere.

DECREASE (Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echo) III: Fluvastatin XL use is associated with improved cardiac outcome after major vascular surgery

Bakgrunn for denne studien var at av de omkring 40 millioner mennesker som gjennomgår ikke-kardial kirurgi i EU årlig vil ca. 1 % (400 000) gjennomgå et perioperativt hjerteinfarkt og ca. 0,3 % (133 000) dø pga. kardiale komplikasjoner. Spesielt er pasienter som skal til ikke-kardial vaskulær kirurgi, utsatt for perioperative komplikasjoner og ikke minst kardiale hendelser og har en kardial mortalitet på over 2 %. Patofysiologien til perioperativt hjerteinfarkt er kompleks. Bruk av betablokkere og koronar revaskularisering før operasjon kan motvirke kardial oksygen-behov/oksygen-forsyningsmismatch. Koronarplakk-instabilitet som fører til plakkruptur og trombose, er imidlertid en stor utfordring. Retrospektive studier har indikert en potensiell gunstig rolle for statiner i å hindre perioperativt hjerteinfarkt, sannsynligvis ved å stabilisere det koronare plaket pga. medi-

kamentenes pleiotrope, anti-inflammatoriske egenskaper.

Formålet med DECREASE III var å evaluere den kardioprotektive effekten av statinet fluvastatin XL (extended release) på toppen av betablokker-behandling hos pasienter som skulle gjennomgå ikke-kardial vaskulær kirurgi. Studien var randomisert og dobbelt blindet og ble presentert av Don Poldermans fra Rotterdam i Nederland. 497 pasienter fra Nederland som ikke sto på statiner og som skulle gjennomgå vaskulær kirurgi, ble i perioden juni 2004 til april 2008 randomisert til fluvastatin XL 80 mg x 1 eller placebo. Oppstart var median 37 dager før kirurgi og behandlingen vedvarte i minst 30 dager etter det kirurgiske inngrepet. 23 % av pasientene måtte midlertidig stoppe med behandlingen i median 2 dager fordi de ikke var i stand til å ta peroral medikasjon.

Primært endepunkt var myokardial iskemi og oppsto hos 10,9 % av pasientene i fluvastatin-gruppen og hos 18,9 % i placebogruppen (OR 0,53; 95 % KI 0,32-0,88). Det vil si at NNT for å hindre én pasient i å få kardial iskemi var 12,5 pasienter. Når det gjaldt det sekundære endepunkt, var det 4,8 % i fluvastatin-gruppen sammenlignet med 10,1 % i placebogruppen som enten døde pga. kardiovaskulære årsaker eller gjennomgikk et ikke-fatalt hjerteinfarkt innen 30 dager etter kirurgi (OR 0,48; 95 % KI 0,24-0,95; NNT 18,9 pasienter). Det var ingen forskjell i antall pasienter som opplevde bivirkninger mellom gruppene, heller ikke når det gjaldt CK-stigning >10x øvre normalområde og ALAT >3x øvre normalområde.

Denne studien var nesten den eneste av studiene som ble presentert på "Hot Line"-sesjonene, som viste en markert gunstig effekt av en intervensjon. Pasienter som gjennomgår vaskulær kirurgi har som regel aterosklerotisk sykdom, og denne studien er enda en støtte for at disse pasientene bør behandles med et statin og ikke minst når de skal få utført vaskulær kirurgi.

SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery)

Koronar by-pass-operasjon (CABG) og PCI er alternative revaskulariserende behandlingsmuligheter ved 3-karsykdom og ved venstre hovedstammestemose. Det er tidligere vist at CABG i

tillegg til å redusere symptomer også reduserer mortaliteten ved disse koronare lesjonene. Det har vært usikkerhet vedrørende hvorvidt PCI med stenting fører til like gunstige resultater. Formålet med SYNTAX-studien var å undersøke dette. Alle pasientene inkludert i studien ble vurdert av et multidisiplinært team som inkluderte en hjertekirurg og en invasiv kardiolog. Hvis disse 2 var enige i at begge kunne tilby en pasient med 3-karsykdom eller venstre hovedstammestemose likeverdig revaskulariserende behandling, ble pasienten randomisert (1:1) til PCI med stenting med paclitaxel-friggjørende stent (Taxus®) eller CABG. 1800 pasienter fra 62 sentra i Europa og 23 sentra i USA ble inkludert. Litt under 2/3 av de inkluderte pasientene hadde 3-karsykdom, mens litt over 1/3 hadde venstre hovedstammestemose. Gjennomsnittelig antall stenter i PCI-gruppen var 4,6 (det meste var 14!).

Primært endepunkt var MACCE (Major Adverse Cardiovascular or Cerebrovascular Events) som inkluderte totalmortalitet, hjerneslag, hjerteinfarkt og ny revaskularisering. Resultatene ble presentert av Patrick Serruys fra Rotterdam i Nederland. CABG-gruppen kom best ut. 17,8 % i PCI-gruppen sammenlignet med 12,1 % i CABG-gruppen oppnådde primært endepunkt ($P < 0,0015$). Dette skyldes at det var hyppigere med revaskularisering i PCI-gruppen (13,7 %) sammenlignet med CABG-gruppen (5,9 %). For hvis man så på det sekundære endepunkt som var totalmortalitet, hjerneslag og hjerteinfarkt (dvs. uten at ny revaskularisering var med), så var det ingen forskjell mellom gruppene (7,6 % vs. 7,7 %, $P = 0,98$). Det var heller ingen signifikant forskjell når det gjaldt totalmortalitet. Når det gjaldt hyppighet av hjerneslag, oppsto det hos 0,6 % i PCI gruppen sammenlignet med 2,2 % i CABG-gruppen ($P = 0,003$). Symptomatisk graft-okklusjon oppsto hos 3,4 % i CABG-gruppen, mens 3,3 % i PCI-gruppen fikk stent-trombose.

Pasienter som ble vurdert av hjertekirurg og invasiv kardiolog å ikke være egnet for randomisering, ble inkludert i 2 registre: 192 til et PCI-register og 644 til et CABG-register. Årsaken til at CABG eller PCI ble ansett å være foretrukket behandling var enten at PCI var ansett å være teknisk vanskelig eller at pasienten var lite aktuelle for kirurgi pga. komorbiditet.

Resultatene av denne delen av SYNTAX-studien ble presentert av Friedrich Mohr fra Leipzig i Tyskland. Resultatene viste at MACCE-hyp-pigheten var 20,4 % i PCI-registeret og 8,8 % i CABG-registeret.

Studien oppnådde dermed ikke det primære endepunktet for "non-inferiority". Likevel var det oppmuntrende at PCI ga like gode resultater med tanke på de alvorligste hendelsene død, hjerneslag og hjerteinfarkt i denne populasjonen av koronarpatienter. Som for PCI ved andre koronare lesjoner, fører PCI istedenfor CABG ved 3-kar-sykdom og venstre hovedstammestenoze ikke overraskende til hyppigere ny revaskularisering. Alt i alt må det sies at resultatene etter både CABG og PCI var gode og at det dermed ser ut til at PCI med stenting med medikamentfrigjørende stenter kan være et alternativ hos en del pasienter med 3-karsykdom og venstre hovedstammestenoze, men at CABG fortsatt totalt sett er den beste behandlingen for denne pasientpopulasjonen. Men mange pasienter vil nok foretrekke flere runder med PCI framfor åpen hjerteoperasjon (CABG). En må imidlertid huske på at en relativ stor andel av pasientene i SYNTAX ble vurdert til ikke å være kandidater for PCI (de 644 i CABG-registeret). Videre viser registerdataene at pasienter som blir vurdert å ikke være egnet for revaskulariserende kirurgi, er kandidater for behandling med PCI og at resultatene etter CABG for pasienter som ikke er egnet for PCI, er svært gode.

3T/2R (Tailoring Treatment with Tirofiban in Patients showing Resistance to Aspirin or Resistance to Clopidogrel)

Behandling med flere kardiovaskulære medikamenter som lipidsenkende og antihypertensive medikamenter, styres av evaluering av respons på behandlingen (kolesterolverdier og BT). Hvis ønskede behandlingsmål ikke oppnås hos en pasient, intensiveres behandlingen, og data fra flere studier tyder på at dette fører til bedre resultater. Dagens praksis for platehemmende behandling styres ikke etter et mål for individuell respons. Flere studier har vist at dårlig respons på oral platehemming gir 1,8-10 ganger økt risiko for trombotiske hendelser. Det har ikke vært kjent om dette reflekterer suboptimal platehemming *per se* som vil profitere på alternative eller mer potente platehemmere.

3T/2R-studien som ble presentert av Marco Valgimigli fra Ferrara i Italia, var randomisert og dobbelt blindet og selekterte lavrisikopasienter som skulle til elektiv PCI som hadde suboptimal respons på ASA og/eller klopidogrel målt med et optisk deteksjonssystem (VerifyNow™) som måler plateindusert aggregasjon. Disse pasientene fikk standard behandling med ASA og klopidogrel samt heparin eller bivaluridin og ble randomisert til placebo eller den intravenøse GPIIb/IIIa-hemmeren tirofiban. Formålet var å se på om tirofiban reduserer risikoen for prosedyre-indusert hjerteinfarkt sammenlignet med standard behandling hos pasienter med dårlig respons på ASA og/eller klopidogrel. Primært endepunkt var prosedyrerelatert infarkt definert som troponin I eller T >3x øvre normalområde innen 48 timer etter PCI. 20,4 % i tirofibangruppen sammenlignet med 35,1 % i ikke-tirofibangruppen oppnådde primært endepunkt. Dvs. at tirofibangruppen hadde >40 % reduksjon i graden av myokardskade målt som troponinstigning enn placebogruppen. Av de sekundære endepunktene var det en signifikant reduksjon i MACE (Major Adverse Cardiac Events) innen 30 dager etter PCI i gruppen som fikk tirofiban sammenlignet med placebo-gruppe. Både pasienter med dårlig respons på ASA og på klopidogrel hadde samme gunstige effekt av tirofiban.

Betydningen av prosedyrerelatert infarkt i forbindelse med PCI kan diskuteres. En stor økning i troponin som indikerer stor myokardskade, er sannsynligvis ugunstig for pasienten, mens en mer beskjeden økning i troponin (like over 3x øvre normalnivå-grensen) sannsynligvis ikke betyr så mye. Reduksjonen i MACE i denne studien kan tyde på at det er nyttig å finne ut hvilke pasienter som responderer dårlig på de vanlige platehemmerne (ASA og klopidogrel), slik at disse kan få ytterligere platehemming med for eksempel en GPIIb/IIIa-hemmer. Det trengs imidlertid flere studier med fokus på pasienter med dårlig respons på ASA og klopidogrel og effekt av ytterligere platehemming før en rutinemessig bør undersøke alle pasienter som skal til PCI, hvordan responsen er på standard platehemmere.

FIRE (FX06 in Ischemia and Reperfusion)

Det er kjent at koronar reperfusjon kan føre til skade i myokard. Derfor er det risiko for

reperfusjonsskade etter PCI. Det finnes ingen tilgjengelig behandling for å hemme slik reperfusjonsskade. I FIRE-studien som ble presentert av Dan Atar fra Aker universitetssykehus ble det undersøkt om FX06 kan hemme slik reperfusjonsskade etter PCI. FX06 er et anti-inflammatorisk og vasoprotektivt stoff som hemmer bindingen av fibrin E1-fragmentet til vaskulært endotelialt cadherin på overflaten av endotelceller.

234 STEMI-pasienter fra 26 invasive sentra i Europa (ingen fra Norge!) som skulle behandles med PCI for førstegangs STEMI med sykehistorie på under 6 timer, ble randomisert til enten 400 mg FX06 (n=114) eller placebo (n=120) intravenøst ved start av PCI-prosedyren (da guidewire'en ble ført forbi lesjonen) og 10 minutter senere (som stort sett var da det var etablert reperfusjon). Infarktstørrelse kartlagt med MR etter 5 dager var primært endepunkt, mens tilsvarende måling etter 4 måneder var sekundært endepunkt. Andre endepunkter var biomarkører målt etter 4 måneder og MACE (major adverse clinical events). Det var ingen forskjell i primært endepunkt mellom gruppene, men hvis en ser på kun den nekrotiske kjerneområdet i infarkt hadde pasientene i FX06-gruppen et mindre område (1,77 g) sammenlignet med 4,2 g i placebogruppen (58 % reduksjon, $P=0.019$). Etter 4 måneder var det en ikke-signifikant 37 % reduksjon i arvevsmasse i FX06-gruppen sammenlignet med placebo. Det var ingen signifikante forskjeller når det gjaldt myokardnekrosemarkører eller EF selv om det var en trend i favør av FX06.

Michael S. Marber fra London, Storbritannia, kommenterte studien og kritiserte at gram var valgt som enhet for mål på infarktstørrelse og ikke prosent av venstre ventrikkelmasse. Han kritiserte også at det var uklart om måling av nekrotisk kjerneområde var en prespesifisert analyse. Marber argumenterte for at den tidlige antatte reduksjonen av størrelsen på det nekrotiske kjerneområdet i infarkt målt med MR rett og slett kunne være et resultat av at FX06 reduserte ødemet i infarktområdet som kan forklare at ingen av de prespesifiserte endepunktene med MR var signifikant endret etter behandling med FX06. Han etterlyste derfor en større studie for å verifisere eventuelle effekter av FX06. Det diskuteres om det skal startes en tilsvarende, men større studie i Europa og

Nord-Amerika med mål om å inkludere 4000 pasienter.

Alt i alt må en vel kunne si at resultatene var noe skuffende. Et hovedargument mot studien er at det er vanskelig å vise effekter på reperfusjonsskade når pasientene i placebogruppen kun hadde et nekrotisk kjerneområde i infarkt på 4,2 g som jo er et svært lite område. Dagens effektive infarktbehandling med rask medikamentell intervensjon og PCI gjør at myokardskaden, både iskemiskaden og reperfusjonsskaden, ofte er veldig liten slik at et medikament som skal redusere reperfusjonsskaden, vil ha svært liten effekt.

SEAS (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis)

Aortastenose er en vanlig tilstand spesielt hos eldre personer. Denne klaffelidelsen har vist seg å være et resultat av en inflammatorisk prosess som er assosiert med kardiovaskulære risikofaktorer. De histopatologiske forandringene i klaffeapparatet ved aortastenose ligner det en finner ved aterosklerose. I tillegg er aortastenose assosiert med en øket risiko for kardiovaskulær død og hjerteinfarkt selv når det ikke er hemodynamisk betydningsfull obstruksjon gjennom klaffen eller tegn til koronarsykdom. Dagens behandling av aortastenose er i hovedsak kirurgi når klaffearealet er lite samtidig som pasienten har symptomer som tilskrives en trang aortaklaff. Siden de cellulære mekanismene bak utvikling av aortastenose har mange likhetstrekk med mekanismene bak utvikling av aterosklerose, er det utført flere retrospektive eller små "case-control"-studier der de fleste av studiene har indikert gunstige effekter av statinbehandling. I RAAVE-studien (Rosuvastatin Affecting Aortic Valve Endothelium) (J Am Coll Cardiol 2007;49:554-561) fant man at statinet rosuvastatin bremsede den hemodynamiske progresjonen av aorta stenose, men studien var ikke randomisert og inkluderte bare 121 pasienter. I den skotske dobbelt-blindede og placebo-kontrollerte studien SALTIRE (N Engl J Med 2005;352:2389-2397) som inkluderte 156 pasienter, førte ikke høydose atorvastatinbehandling (80 mg x 1) i median 25 måneder til regresjon eller langsommere progresjon av aortastenose.

SEAS-studien var egentlig ikke planlagt å bli presentert på "Hot Line"-sesjonen i München, men ble inkludert som siste presenta-

sjon etter at en av studiedeltagerne kontaktet de ansvarlige for "Hot Line"-sesjonen og argumentert for viktigheten av at studieresultatene ble presentert. Studien ble samtidig publisert i *New England Journal of Medicine* (2008;359:1343-1356) med norske Anne B. Rossebø fra Aker universitetssykehus som førsteforfatter. Terje R. Pedersen fra Ullevål universitetssykehus som var formann i styringskomiteén presenterte studien på "Hot Line"-sesjonen. Studien som var randomisert og dobbelt-blindet, inkluderte 1873 pasienter med mild til moderat asymptomatisk aortastenose. Pasientene ble randomisert til enten simvastatin 40 mg + ezetimibe 10 mg daglig eller placebo. Primært endepunkt var alvorlige

kardiovaskulære hendelser som inkluderte kardiovaskulær død, aortaklaff-operasjon med innsetting av ny klaff (AVR), ikke-fatal hjerteinfarkt, hospitalisering for ustabil angina pectoris, hjertesvikt, koronar by-pass-operasjon, PCI og ikke-hemoragisk hjerneslag. Sekundært endepunkt var relatert til aortastenosen og iskemiske kardiovaskulære hendelser.

Median oppfølgingstid var 52,2 måneder, og primært endepunkt ble oppnådd hos 35,3 % i simvastatin-ezetimibe-gruppen og hos 38,2 % i placebo-gruppen (hazard ratio i simvastatin-ezetimibe-gruppen var 0,96; 95 % KI 0,83-1,12; $P=0,59$). AVR ble utført hos 28,3 % i simvastatin-ezetimibe-gruppen og hos 29,9 % i placebo-gruppen (hazard ratio 1,00; 95 % KI 0,84-1,18; $P=0,97$). Færre pasienter hadde iskemiske hendelser i simvastatin-ezetimibe-gruppen (148 pasienter) enn i placebo-gruppen (187 pasienter) (hazard ratio 0,78; 95 % KI 0,63-0,97; $P=0,02$), og dette skyldes hovedsakelig færre pasienter som fikk utført koronar by-pass-operasjon.

Det som imidlertid ble en del diskutert under og etter presentasjonen av SEAS og som har vært mye diskutert før ESC-kongressen, var at det var flere nye cancer-tilfeller i simvastatin-ezetimibe-gruppen enn i placebo-gruppen

(105 vs. 70, $P=0,01$). Tidligere har ikke langtidsbehandling med statiner vært assosiert med økt risiko for cancer. En metaanalyse av 14 statinstudier med 90 000 pasienter publisert i 2005 (*Lancet* 2005;366:1267-1278) ga ingen holdpunkter for økt mortalitet pga. cancer. Siden ezetimibe er langt mindre studert enn statiner, har det vært en bekymring for at dette medikamentet kan medvirke til utvikling av cancer. I samme nummer av *New England Journal of Medicine* (2008;359:1357-1376) som SEAS-studien ble publisert, sto det en artikkel der Peto et al. hadde sett på preliminare data vedrørende cancerhyppighet i 2 store studier med ezetimibe som for tiden pågår (SHARP og IMPROVE-IT)

med en kombinert studiepopulasjon på nesten 20 000 pasienter siden overhyppigheten av cancer i ezetimibe-gruppen i SEAS hadde ført til så stor bekymring. I både SHARP og IMPROVE-IT blir samme medikamentkombinasjon med simvastatin og ezetimibe brukt som i SEAS. Det er fore-

løpig ingen signifikant overhyppighet av cancer i SHARP og IMPROVE-IT selv om det var en ikke-signifikant trend mot flere dødsfall pga. cancer i gruppene som fikk ezetimibe, mens det var en trend mot færre andre tilfeller av cancer. Alt i alt når en ser SEAS, SHARP og IMPROVE-IT sammen, er det ingen holdepunkter for økt cancer-hyppighet ved bruk av ezetimibe, slik at observasjonene fra SEAS sannsynligvis er tilfeldig. Det er imidlertid viktig med årvåkenhet fremover med tanke på cancerutvikling i studier der ezetimibe blir brukt.

Konklusjonen på SEAS-studien ble derfor at simvastatin og ezetimibe ikke reduserer progresjon av aortastenose eller alvorlige kardiovaskulære hendelser, men kun reduserer iskemiske kardiovaskulære hendelser som ikke er relatert til aortastenosen.

Studiepopulasjonen i SEAS-studien representerte ikke alle pasienter med aortastenose fordi høyrisikopasienter med alvorlig hyperlipidemi med behov for aktiv lipidsenkende



behandling, kjent aterosklerose eller diabetes mellitus ikke var inkludert i studien. Dette ble trukket fram som en mulig forklaring på at det i SEAS var en noe lavere progresjon av aortastenosen enn i andre studier. Funnene i SEAS kan vel bare forklares på 2 måter: Enten ble den lipidsenkende behandlingen initiert for sent i forløpet av sykdommen for å bremse den videre progresjonen eller så er LDL ikke en medvirkende faktor til utvikling av aortastenose. Alt

i alt må det kunne sies at resultatene fra SEAS var skuffende. Vi har fortsatt ikke et etterlengtet medikament som kan bremse utviklingen av aortastenose, men kun kirurgi som behandlingsmulighet ved symptomatisk sykdom. I tillegg er SEAS-studien enda en studie som ikke støtter bruk av ezetimibe. Resultatene fra SHARP og IMPROVE-IT vil bli avgjørende for om det i det hele tatt er noe marked for medikamentet.